

Texto de

HISTOLOGÍA

ATLAS A COLOR



Leslie P. Gartner

QUINTA EDICIÓN

ELSEVIER

Texto de histología

Atlas a color

QUINTA EDICIÓN

Leslie P. Gartner, PhD

Professor of Anatomy (Ret.)
Department of Biomedical Sciences
Baltimore College of Dental Surgery
Dental School
University of Maryland
Baltimore, Maryland

Índice de capítulos

1: Introducción a la histología y técnicas histológicas básicas

La **histología** es el estudio microscópico de los tejidos de organismos vivos, ya sean animales o plantas, pero en este libro describimos solamente tejidos de mamíferos, más específicamente, humanos. No obstante, el término ha evolucionado hacia un concepto más amplio, denominado **anatomía microscópica,** dado que su objeto de estudio comprende no solo la estructura microscópica de los tejidos, sino también la de la célula, los órganos y los sistemas que estos forman.

El organismo está compuesto por células, matriz extracelular y una sustancia fluida, el líquido extracelular (o tisular), que baña estos componentes. El líquido extracelular, que procede del plasma sanguíneo, lleva nutrientes, oxígeno y moléculas de señalización a las células del organismo. En el sentido contrario, los productos de desecho, el dióxido de carbono, las moléculas de señalización y otros productos liberados por las células llegan a la sangre y a los vasos linfáticos a través del líquido extracelular. Este líquido, así como buena parte de la matriz extracelular, no es apreciable en las preparaciones histológicas rutinarias, pese a lo cual los estudiantes de histología deben tener en cuenta su presencia invisible.

Además, el objeto de la histología no se centra simplemente en la estructura microscópica del cuerpo; contempla también sus aspectos funcionales. De hecho, la histología guarda una relación directa con otras disciplinas y es esencial para comprenderlas. Así pues, en este libro se entrelazan los campos de la biología celular, la bioquímica, la fisiología, la embriología, la anatomía macroscópica y, cuando resulte pertinente, la anatomía patológica. Los estudiantes han de ser conscientes de la importancia de esta interrelación cuando acudan al presente libro más adelante en su carrera profesional. Un ejemplo muy claro de este vínculo se hará evidente cuando el lector estudie la histología del riñón y comprenda que la compleja y casi insuperable estructura de este órgano (hasta el nivel molecular) es la responsable de la capacidad que tienen los riñones de llevar a cabo su función. A las alteraciones de la estructura renal se debe un gran número de enfermedades potencialmente mortales. Otro ejemplo es la estructura microscópica, e incluso molecular, de las células musculares. Su capacidad para contraerse depende intrínsecamente de la organización microscópica, submicroscópica y molecular de sus diversos componentes.

En el resto del presente capítulo se exponen los métodos utilizados por los expertos en histología para estudiar la anatomía microscópica del cuerpo humano.

Microscopia óptica

Preparación de los tejidos

Entre las etapas necesarias para preparar tejidos de cara a observarlos al microscopio óptico se encuentran: 1) la fijación; 2) la deshidratación y el aclarado; 3) la inclusión; 4) el corte, y 5) el montaje y la tinción de los cortes.

Se han desarrollado numerosas técnicas dirigidas a preparar tejidos para su estudio, de manera que se asemejen al máximo a su estado natural *in vivo.* Las etapas que se aplican reciben los nombres de **fijación, deshidratación** y **aclarado, inclusión** en un medio adecuado, **corte** en finas secciones que permitan un estudio por transiluminación, **montaje** sobre una superficie que facilite su manejo, y **tinción,** de tal forma que sea posible diferenciar los distintos componentes que integran los tejidos y las células.

Fijación

La **fijación** no solo retrasa las alteraciones del tejido después de la extracción del organismo, sino que además mantiene su arquitectura normal. Los agentes de fijación más habituales utilizados en microscopia óptica son el **formol** en tampón neutro y la **solución de Bouin.** Estas dos sustancias crean enlaces cruzados en las proteínas, con lo cual evitan que se modifique su posición y preservan una imagen del tejido similar a la viva.

Deshidratación y aclarado

Los baños alcohólicos, primero con alcohol al 50% y después, paso a paso, hasta llegar a alcohol al 100%, se emplean para eliminar el agua del tejido **(deshidratación),** el cual se trata a continuación con xileno, un producto químico miscible con el alcohol y con la parafina fundida. Este proceso recibe el nombre de **aclarado,** dado que el xileno hace que el tejido se vuelva transparente.

Inclusión

Los tejidos se **incluyen** en un medio adecuado y después se seccionan en cortes finos. En microscopia óptica, el medio de inclusión más habitual es la parafina. Se coloca el tejido en parafina fundida hasta que queda totalmente **infiltrado** y después se introduce en un pequeño recipiente, recubierto con parafina fundida, y se deja que se endurezca hasta formar un bloque de parafina que contiene dicho tejido.

Corte

Los bloques de tejido endurecidos se recortan para retirar el exceso de material de inclusión y después se montan para proceder a su **corte** en un micrótomo, con el cual se obtienen cortes finos del bloque. En microscopia óptica, el grosor de corte es de aproximadamente 5-10 µm, y cada corte, o serie de cortes, se monta (o coloca) sobre un portaobjetos de vidrio.

El corte puede realizarse asimismo en muestras que han sido congeladas en nitrógeno líquido o en la barra de congelación rápida de un criostato. Los cortes se montan con ayuda de un medio de congelación rápida y se seccionan a temperaturas bajo cero con una cuchilla de acero previamente enfriada. Se colocan los cortes en portaobjetos previamente enfriados, se deja que se atemperen a temperatura ambiente y se tiñen con colorantes específicos (o bien se tratan para realizar estudios de histoquímica o inmunocitoquímica).

Montaje y tinción

Los cortes de parafina se montan (o se colocan) en portaobjetos de vidrio y después se tiñen con colorantes hidrosolubles que permiten la diferenciación de los diversos componentes celulares.

Los cortes empleados en microscopia óptica convencional se **montan** en portaobjetos de vidrio recubiertos con material adhesivo. Dado que muchos constituyentes tisulares poseen aproximadamente las mismas densidades ópticas, es preciso teñirlos para facilitar su estudio por microscopia óptica, principalmente con colorantes hidrosolubles. En consecuencia, primero es necesario retirar la parafina de los cortes montados, después de lo cual se rehidrata y se tiñe el tejido. Una vez realizada la tinción, se vuelve a deshidratar el corte de manera que el cubreobjetos pueda fijarse de forma permanente mediante el empleo de un medio de montaje adecuado. El cubreobjetos no solo protege el tejido de posibles daños y del secado, sino que es necesario para ver el corte al microscopio.

Los colorantes pueden agruparse en las tres clases siguientes:

- Los que diferencian entre componentes ácidos y básicos de la célula.
- Colorantes especializados que distinguen los componentes fibrosos de la matriz extracelular.
- Sales metálicas que forman un depósito metálico en los tejidos.

Los colorantes utilizados habitualmente en histología son la **hematoxilina** y la **eosina (H&E).** La primera es una base que se une preferentemente a los componentes ácidos de la célula, como el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN), tiñéndolos de azul; se dice que estos componentes de la célula son **basófilos.** La eosina es un ácido que se une a componentes del citoplasma tienen un pH básico, tiñéndolos de color rosa; se dice que estos elementos de la célula son **acidófilos.** Se han desarrollado muchos otros colorantes para el estudio histológico (tabla 1.1).

Tabla 1.1

Colorantes histológicos comunes y sus reacciones

Reactivo	Resultado
Hematoxilina	*Azul:* núcleo, regiones ácidas del citoplasma, matriz de cartílago
Eosina	*Rosa:* regiones básicas del citoplasma, fibras de colágeno
Tricrómico de Masson	*Azul oscuro:* núcleos *Rojo:* músculo, queratina, citoplasma *Azul claro:* mucinógeno, colágeno
Tinción elástica de Weigert	*Azul:* fibras elásticas
Tinción argéntica	*Negro:* fibras reticulares
Hematoxilina férrica	*Negro:* estriaciones de músculos, núcleos, eritrocitos
Ácido peryódico de Schiff	*Magenta:* moléculas ricas en glucógeno e hidratos de carbono
Tinciones de Wright y Giemsa	Usadas para tinción diferencial de glóbulos sanguíneos *Rosa:* eritrocitos, gránulos de eosinófilos *Morado:* núcleos de leucocitos, gránulos de basófilos *Azul:* citoplasma de monocitos y linfocitos

Las moléculas de algunos de ellos, como el **azul de toluidina,** polimerizan entre sí cuando se exponen a concentraciones elevadas de polianiones en los tejidos. Este colorante tiñe los tejidos de azul, excepto aquellos que son ricos en polianiones (p. ej., matriz de cartílago y gránulos de mastocitos), que se tiñen de color morado. De un componente tisular o celular que se tiñe de morado con este colorante se dice que es **metacromático,** y se considera que el azul de toluidina muestra **metacromasia.** Al final del capítulo se ofrecen algunos ejemplos de tejidos teñidos con colorantes histológicos comunes (v. figs. 1.11 a 1.17).

Microscopio óptico

Los microscopios compuestos están formados por una configuración específica de lentes que permiten alcanzar un gran aumento y una buena resolución de los tejidos visualizados.

Dado que los microscopios ópticos actuales emplean configuraciones específicas de lentes para aumentar una imagen (fig. 1.1) se conocen como **microscopios compuestos.** La fuente luminosa es una bombilla eléctrica con un filamento de tungsteno cuya luz es recogida en un haz enfocado por la **lente condensadora.**

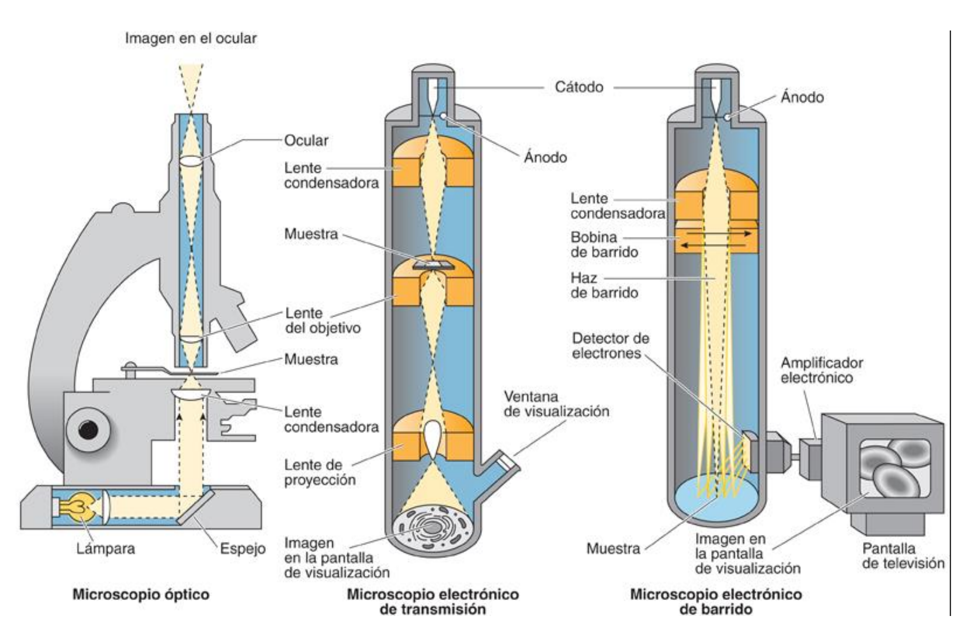


FIG. 1.1 Comparación de los microscopios óptico, y electrónicos de transmisión y de barrido.

La luz que pasa a través de la muestra teñida desde abajo entra en una de las cuatro lentes habituales unidas a un revólver móvil localizado justo por encima de la muestra. En general, en la mayoría de los microscopios, las tres primeras lentes procuran un aumento de 4, 10 y 40 veces, respectivamente, y se utilizan sin aceite; la lente de inmersión en aceite aumenta la imagen 100 veces.

La imagen del objetivo es recogida y aumentada aún más por el ocular. Esta lente suele aumentar la imagen en un factor de 10, para lograr magnificaciones totales de 40, 100, 400 y 1.000, y enfoca la imagen resultante en la retina del ojo (o en la película de una cámara tradicional o el sensor de una cámara digital).

La imagen se enfoca moviendo los objetivos arriba y abajo por encima de la muestra. Es interesante observar que la imagen proyectada en la retina (o la película o sensor) está invertida de derecha a izquierda y de arriba abajo.

La calidad de una imagen depende del poder de aumento de una lente y de su **resolución,** entendida como la capacidad para mostrar que dos objetos diferentes están separados por una cierta distancia. Debido a la longitud de onda de la luz visible, el límite teórico de la resolución es de 0,25 µm y la calidad de una lente se juzga por la proximidad con la que la lente puede acercarse a dicho límite.

Existen varios tipos de microscopios ópticos, que se diferencian por el tipo de luz utilizado como fuente luminosa y por el modo en que hacen uso de dicha fuente. No obstante, a los estudiantes de histología se les pide que reconozcan solamente imágenes obtenidas con microscopia óptica compuesta, microscopia electrónica de transmisión y microscopia electrónica de barrido. Por tanto, no se analizarán los restantes tipos de microscopia.

Técnicas de imagen digital

Las técnicas de imagen digital utilizan tecnología informática para capturar y manipular las imágenes histológicas.

La tecnología informática permite capturar imágenes digitalmente, sustituyendo el uso de películas y proporcionar resultados tan buenos, si no mejores, que los aportados por la tecnología con película.

Además, como estas imágenes se almacenan en un formato digital, es posible archivar miles de ellas en discos extraíbles, desde los cuales su recuperación es casi instantánea. Por último, este formato digital permite la transmisión electrónica de las imágenes para su distribución a través de Internet, sin riesgo de que se pierdan los archivos originales.

Interpretación de los cortes microscópicos

Aprender a interpretar el significado de un corte bidimensional como una estructura en tres dimensiones es una de las habilidades más difíciles y frustrantes que se necesitan en histología. Si imaginamos una manguera de jardín enrollada, como la de la figura 1.2, y se realizan en ella los cortes finos señalados, está claro que normalmente no se puede discernir un objeto tridimensional a partir de *cualquiera* de sus representaciones en dos dimensiones. Sin embargo, si se contemplan de forma global muchos de los cortes obtenidos de la manguera enrollada, es posible reconstruir mentalmente una imagen tridimensional correcta.

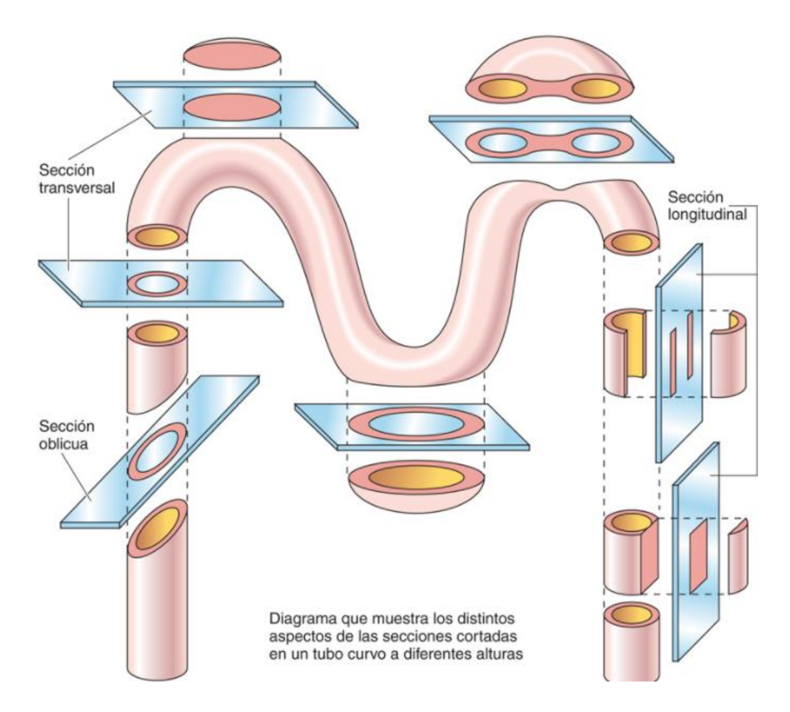


FIG. 1.2 La histología exige una reconstrucción mental de imágenes en dos dimensiones para formar un sólido tridimensional a partir del cual se obtuvieron los cortes. En este diagrama se ha seccionado un tubo curvo en varios planos para ilustrar la relación entre una serie de secciones en dos dimensiones y la estructura tridimensional.

FIG. 1.2 La histología exige una reconstrucción mental de imágenes en dos dimensiones para formar un sólido tridimensional a partir del cual se obtuvieron los cortes. En este diagrama se ha seccionado un tubo curvo en varios planos para ilustrar la relación entre una serie de secciones en dos dimensiones y la estructura tridimensional.

Técnicas de visualización avanzadas

Histoquímica

La histoquímica es un método de tinción de tejidos que aporta información relativa a la presencia y la localización de las macromoléculas intracelulares y extracelulares.

Es posible localizar los constituyentes químicos concretos de los tejidos y las células mediante los métodos de la **histoquímica** y la **citoquímica.** Estos procedimientos se basan en la actividad enzimática, la reactividad química u otros fenómenos fisicoquímicos relacionados con la sustancia de interés. Las reacciones químicas particulares se supervisan mediante la formación de precipitados insolubles que adoptan un determinado color. A menudo, la histoquímica se aplica en tejidos congelados y puede utilizarse tanto en la microscopia óptica como en la electrónica.

Una de las reacciones histoquímicas más comunes utiliza el reactivo ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*), que forma un precipitado de color morado con moléculas ricas en glucógeno e hidratos de carbono. Los cortes consecutivos se tratan con amilasa antes de aplicar el reactivo de PAS para asegurarse de que la reacción sea específica del glucógeno. De este modo, en los cortes no tratados con amilasa aparece un depósito morado, mientras que aquellos tratados muestran, en la misma zona, ausencia de tinción.

Aunque también es posible localizar las enzimas mediante técnicas histoquímicas, lo que suele visualizarse es el producto de la reacción enzimática, y no la enzima en sí. El reactivo se elige de manera que el producto precipite en el lugar de la reacción y sea visible como un depósito metálico o coloreado.

Inmunocitoquímica

La inmunocitoquímica utiliza anticuerpos y antianticuerpos marcados con fluorocromos para proporcionar una localización intracelular y extracelular de las macromoléculas más precisa que con la histoquímica.

Aunque las técnicas histoquímicas permiten una localización relativamente adecuada de algunas enzimas y macromoléculas en las células y los tejidos, es posible lograr una ubicación más exacta mediante el empleo de la **inmunocitoquímica.** Esta técnica necesita el desarrollo de un anticuerpo contra la macromolécula en concreto que se desea localizar y el marcado del anticuerpo con un colorante fluorescente, como, por ejemplo, fluoresceína o rodamina.

Se conocen dos métodos comunes de marcaje con anticuerpos: **directo** e **indirecto.** En el método directo (fig. 1.3), el anticuerpo que reconoce la macromolécula se marca con un colorante fluorescente. Se deja, entonces, que reaccione con la macromolécula y se visualiza el complejo resultante con un microscopio de fluorescencia (fig. 1.4).

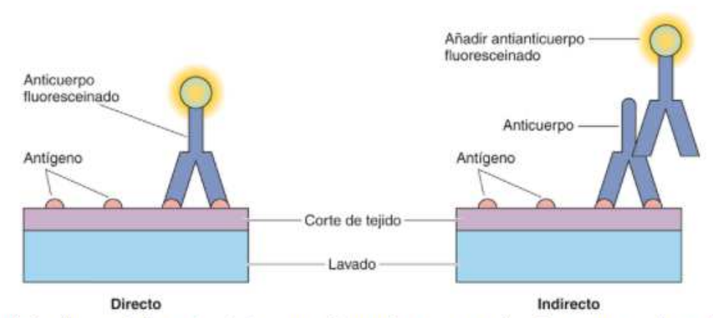


FIG. 1.3 Métodos de inmunocitoquímica directa e indirecta. *Izquierda:* se marcó un anticuerpo contra el antígeno con un colorante fluorescente y se observó con un microscopio de fluorescencia. La fluorescencia tiene lugar únicamente en la posición del anticuerpo. *Derecha:* se preparan anticuerpos con marca fluorescente contra un anticuerpo que reacciona con un determinado antígeno. Cuando se observa con microscopia por fluorescencia, la región de fluorescencia representa la posición del anticuerpo.

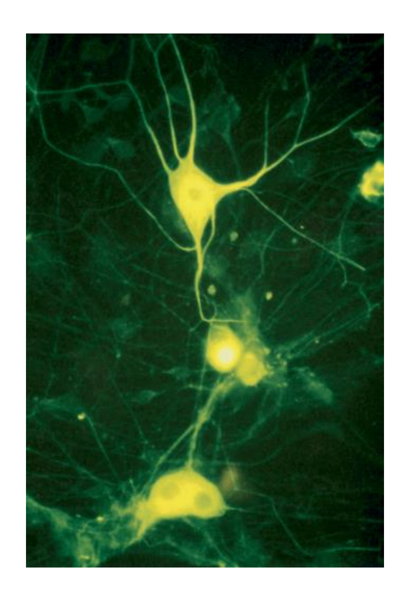


FIG. 1.4 Ejemplo de inmunocitoquímica directa. Inmunotinción de neuronas cultivadas a partir de un ganglio cervical superior de rata mediante un anticuerpo con marca fluorescente contra el receptor de la insulina. Las zonas brillantes corresponden a puntos en los que el anticuerpo se ha unido a los receptores de insulina. El patrón de tinción indica que los receptores están distribuidos por todo el citoplasma del soma y las proyecciones, pero están ausentes del núcleo. (Tomado de James S, Patel N, Thomas P, Burnstock G. Immunocytochemical localisation of insulin receptors on rat superior cervical ganglion neurons in dissociated cell culture. *J Anat.* 1993;182:95-100.)

En el procedimiento indirecto (v. fig. 1.3) se prepara un segundo anticuerpo con marca fluorescente contra el anticuerpo primario específico de la macromolécula de interés. Una vez que el anticuerpo primario ha reaccionado con el antígeno, se lava la preparación para eliminar el anticuerpo primario no unido. Seguidamente se añade el anticuerpo marcado y se hace reaccionar con el complejo original antígeno-anticuerpo, para formar un complejo secundario visible por microscopia por fluorescencia (fig. 1.5). El método indirecto es más sensible que el directo, dado que numerosos antianticuerpos marcados se unen al anticuerpo primario, con lo cual se visualizan con más facilidad. Por otra parte, el método indirecto no obliga a marcar el anticuerpo primario, del que con frecuencia solamente se dispone de cantidades limitadas.

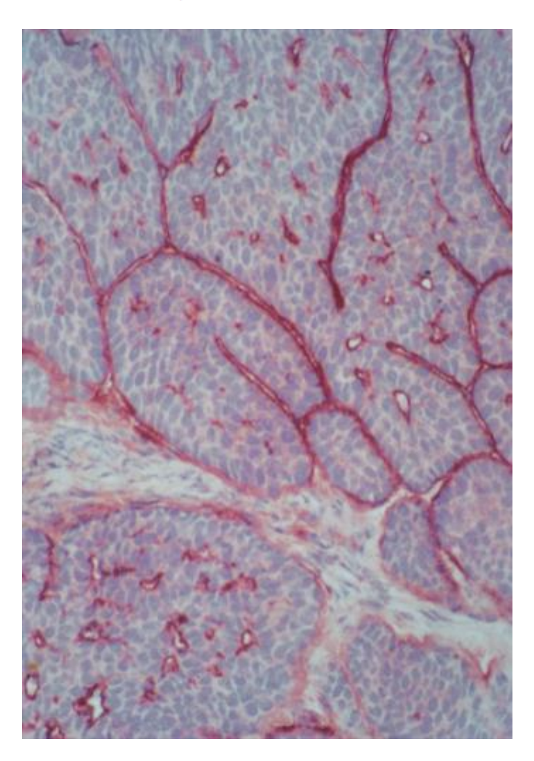


FIG. 1.5 Inmunocitoquímica indirecta. Se prepararon anticuerpos fluorescentes contra anticuerpos primarios frente al colágeno de tipo IV para demostrar la presencia de una lámina basal continua en la interfase entre los grupos celulares malignos y el tejido conjuntivo circundante. (Tomado de Kopf-Maier P, Schroter-Kermani C. Distribution of type VII collagen in xenografted human carcinomas. *Cell Tissue Res.* 1993;272:395-405.)

La inmunocitoquímica puede utilizarse con muestras para microscopia electrónica mediante el marcaje del anticuerpo con ferritina, una molécula de alta densidad de electrones, en lugar de con un colorante fluorescente. El marcado con ferritina puede aplicarse a los dos métodos, el directo y el indirecto.

Autorradiografía

La autorradiografía es un método que utiliza la incorporación de isótopos radiactivos en macromoléculas, que después se visualizan con el revelado de una lámina emulsionada.

La **autorradiografía (o radioautografía)** es un procedimiento muy útil para buscar e investigar una secuencia de acontecimientos temporales. Este método exige la inclusión de un isótopo radiactivo, con frecuencia tritio (^3H), en el compuesto a analizar (fig. 1.6). A modo de ejemplo puede citarse el empleo de aminoácidos tritiados para el seguimiento de la síntesis y el empaquetado de proteínas. Después de inyectar el compuesto radiomarcado en un animal, se toman muestras del tejido en intervalos de tiempo seleccionados. El tejido se procesa del modo habitual y se coloca en un portaobjetos de vidrio. Sin embargo, en lugar de sellar el tejido con un cubreobjetos, se aplica sobre este una capa fina de emulsión fotográfica. El tejido se aloja en una caja oscura varios días o semanas, durante los cuales las partículas emitidas desde el isótopo radiactivo exponen la emulsión en los puntos de las células en los que se encuentra el isótopo. Se revela la emulsión y se fija mediante técnicas fotográficas, y se dejan pequeños granos de plata sobre las partes expuestas de dicha emulsión. A continuación se tapa la muestra con un cubreobjetos y se observa al microscopio óptico. Los granos de plata se distribuyen sobre las regiones de la muestra que contienen el compuesto radiactivo.

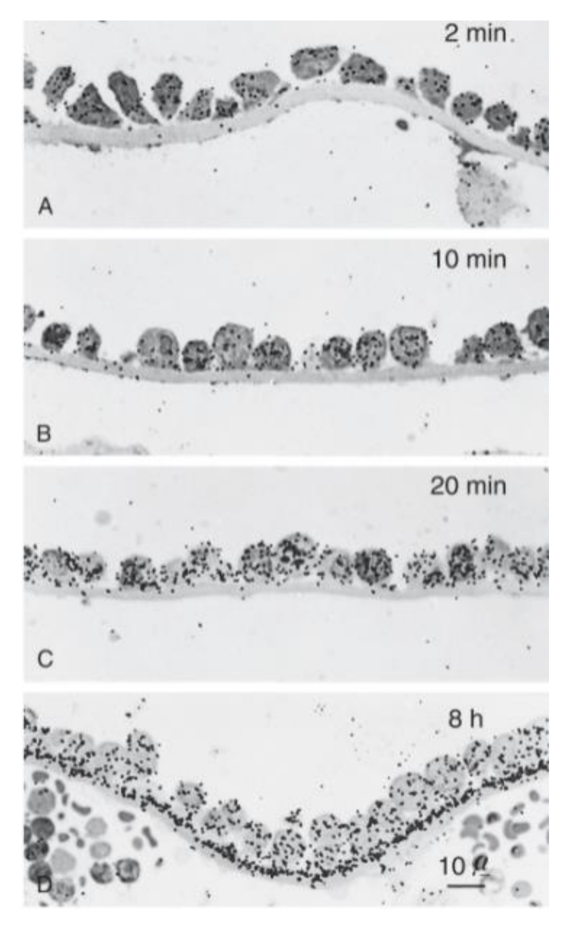


FIG. 1.6 Autorradiografía. Exploración en el microscopio óptico de la incorporación a lo largo del tiempo de prolina tritiada tras su inyección inicial. En las micrografías (A) a (C), los granos de plata *(puntos negros)* se encuentran principalmente en las células endodérmicas. Sin embargo, después de 8 h (D), los granos de plata están situados también en la membrana basal. La presencia de estos granos señala la localización de la prolina tritiada. (Tomado de Mazariegos MR, Leblond CP, van der Rest M. Radioautographic tracing of ^{3}H-proline in endodermal cells of the parietal yolk sac as an indicator of the biogenesis of basement membrane components. *Am J Anat.* 1987;179:79-93.)

La autorradiografía se ha utilizado para seguir a lo largo del tiempo la incorporación de prolina tritiada en la membrana basal situada bajo las células endodérmicas del saco vitelino (v. fig. 1.6). Se ha recurrido a una adaptación del método de la autorradiografía para microscopia electrónica con el propósito de mostrar que la prolina tritiada aparece primero en el citosol de las células endodérmicas y, después, recorre el retículo endoplasmático rugoso, el aparato de Golgi, las vesículas y, por último, aparece en la matriz extracelular (fig. 1.7). De esta forma se demostró visualmente la secuencia de acontecimientos que conducen a la síntesis del colágeno de tipo IV, la principal proteína de la lámina densa en la lámina basal.

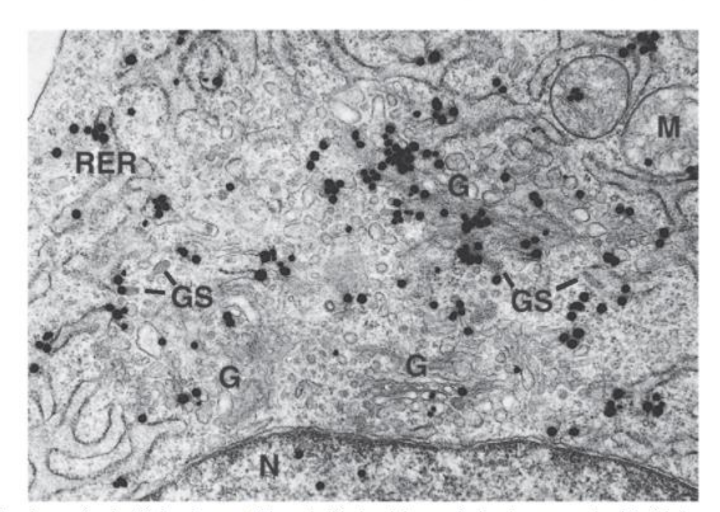


FIG. 1.7 Autorradiografía. En esta micrografía electrónica de una célula endodérmica del saco vitelino, los granos de plata (similares a los de la fig. 1.6), que representan la presencia de prolina tritiada, se observan por encima del retículo endoplasmático rugoso (RER), el aparato de Golgi (G) y los gránulos secretores (GS). El colágeno de tipo IV, que es rico en prolina, se sintetiza en las células endodérmicas y se libera en la membrana basal. La prolina tritiada alcanza su máxima concentración en los orgánulos relacionados con la síntesis de proteínas. *M,* mitocondria; *N,* núcleo. (Tomado de Mazariegos MR, Leblond CP, van der Rest M. Radioautographic tracing of ^{3}H-proline in endodermal cells of the parietal yolk sac as an indicator of the biogenesis of basement membrane components. *Am J Anat.* 1987;179:79-93.)

Microscopia confocal y endomicroscopia láser confocal

La microscopia confocal se basa en el empleo de un haz de láser como fuente luminosa y de una pantalla con un orificio para eliminar la observación de luz reflejada no deseada. De este modo, la única luz que puede observarse es la situada en el punto focal del objetivo, con lo cual se obtiene el conjugado del punto focal. La endomicroscopia láser confocal recopila representaciones en tiempo real de la mucosa a nivel microscópico durante una endoscopia.

En la microscopia confocal se hace pasar un haz de láser a través de un espejo dicroico y se enfoca sobre la muestra con ayuda de dos espejos motorizados cuyos movimientos están controlados por ordenador, con el fin de barrer toda la muestra con el haz. Dado que la muestra se trata con colorantes fluorescentes, el haz de láser incidente induce la emisión de luz desde dichos colorantes. La luz emitida sigue la trayectoria adoptada por el haz de láser, aunque en sentido contrario, y el espejo dicroico enfoca esta luz emitida a un orificio en una placa. Un tubo fotomultiplicador recoge la luz emitida que atraviesa el orificio, mientras que la placa que lo contiene bloquea el resto de luz incidente, que podría crear una imagen difusa. Conviene recordar que la luz que emerge del orificio en un instante dado representa un punto concreto de la muestra, y, a medida que el haz de láser barre dicha muestra, se recogen puntos concretos adicionales en el tubo fotomultiplicador. Todos estos puntos reunidos por el tubo son analizados posteriormente por un ordenador, para formar una imagen compuesta píxel a píxel. Dado que la profundidad de campo es muy reducida (en cada barrido se observa únicamente una fina capa de la muestra), el barrido puede irse repitiendo a profundidades cada vez mayores en la muestra, con lo que se puede compilar una imagen tridimensional muy completa (fig. 1.8).

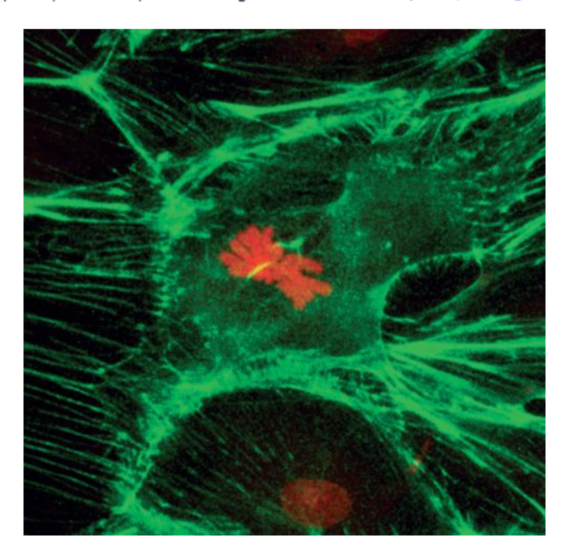


FIG. 1.8 Imagen de microscopia confocal de una célula de rata canguro en metafase (PtK2) teñida con faloidina ligada a FITC para mostrar los filamentos de actina (actina F) *(verde)* y con yoduro de propidio para mostrar los cromosomas *(rojo)*. (Por cortesía del Dr. Matthew Schibler, UCLA Brain Research Institute.)

Una variante de la microscopia confocal, conocida como endomicroscopia láser confocal (ELC), está diseñada para recopilar representaciones en tiempo real de la mucosa a nivel microscópico durante la endoscopia. Básicamente, la ELC es capaz de proporcionar al médico una *biopsia virtual* de la estructura que se está examinando. Para poder usar la capacidad de esta técnica, se administra un colorante fluorescente por vía intravenosa o tópica. La luz fluorescente que se produce en respuesta al haz del láser que incide es capturada por un fotodetector, el cual convierte las señales luminosas en señales eléctricas que pueden informatizarse. Este mismo proceso está disponible para examinar tejidos que se congelaron rápidamente después de su extracción del organismo mediante una ELC con sondas (ELCs). Mediante estas técnicas se descubrieron espacios tisulares microscópicos hasta entonces desconocidos dentro del tejido conjuntivo denso irregular (fig. 1.9). Estos **espacios intersticiales** llenos de líquido, apuntalados por haces de fibras de colágeno, parecen estar revestidos por células muy aisladas que expresan moléculas CD34 en sus membranas celulares. El líquido contenido en estos espacios parece ser líquido prelinfático que probablemente esté fluyendo hacia los ganglios linfáticos. Se ha postulado que este compartimento tisular no se ha observado porque el líquido es drenado de los tejidos durante la resección y el tejido se hunde sobre sí mismo durante la preparación histológica rutinaria. En el organismo vivo, los espacios intersticiales llenos de líquido prelinfático actúan como «amortiguadores de choque» que contrarrestan las fuerzas de compresión.

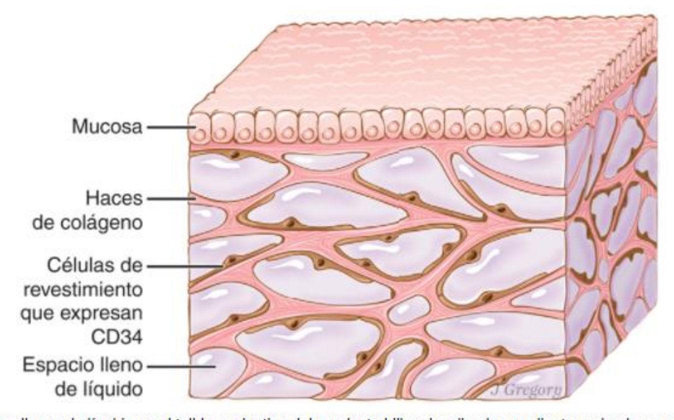


FIG. 1.9 Ilustración de los espacios llenos de líquido en el tejido conjuntivo del conducto biliar visualizados mediante endomicroscopia con láser confocal basada en una sonda (ELCs). Usando una preparación histológica normal de tejido conjuntivo propiamente dicho, se comprimen entre sí los haces de fibras de colágeno, oscureciendo los espacios llenos de líquido puestos de relieve por la ELCs. Estos espacios están delimitados por células de revestimiento que expresan CD34. (Ilustración de Jill K. Gregory, CMI. Reproducido con autorización de Mount Sinai Health System.)

Microscopia electrónica

El empleo de electrones como fuente luminosa en microscopia electrónica permite lograr un aumento y una resolución muy superiores a los de la microscopia óptica.

En los microscopios ópticos, las lentes ópticas enfocan luz visible (un haz de fotones). En los electrónicos, unos electroimanes se encargan de enfocar un haz de electrones. Dado que la longitud de onda de un haz de electrones es mucho más corta que en la luz visible, en teoría los microscopios electrónicos pueden resolver dos objetos separados 0,005 nm. Sin embargo, en la práctica, la resolución del **microscopio electrónico de transmisión (MET)** es de 0,2 nm aproximadamente, pero aún así es más de 1.000 veces mayor que la del microscopio óptico compuesto. Por su parte, la resolución del **microscopio electrónico de barrido (MEB)** es de unos 10 nm, notablemente inferior a la de los MET. A su vez, los modernos microscopios electrónicos pueden aumentar un objeto hasta 150.000 veces; esta magnificación es suficientemente poderosa para ver macromoléculas individuales, como el ADN y la miosina.

Microscopia electrónica de transmisión

La microscopia electrónica de transmisión utiliza cortes mucho más finos que la microscopia óptica y necesita técnicas de precipitación de metales pesados, en vez de colorantes hidrosolubles, para visualizar los tejidos.

La preparación de muestras tisulares para microscopia electrónica de transmisión comprende las mismas etapas básicas iniciales que en microscopia óptica. En la microscopia electrónica de transmisión se emplean fijadores especiales, ya que, al aumentar su poder de resolución, precisa productos finales más pequeños y un nivel de entrecruzamiento de las proteínas mucho más específico que el requerido para la microscopia óptica. Estos fijadores, entre los cuales se encuentran soluciones tamponadas de **glutaraldehído, paraformaldehído, tetróxido de osmio** y **permanganato de potasio,** preservan los detalles estructurales más pequeños y actúan además como sustancias de contraste de alta densidad electrónica, permitiendo la observación del tejido con el haz de electrones.

Dado que la capacidad de estos fijadores de penetrar en los tejidos frescos es mucho menor que la de los empleados en microscopia óptica, deben utilizarse fragmentos de tejido de un tamaño reducido sumergidos en grandes volúmenes de fijadores. Los bloques de tejido en microscopia electrónica de transmisión no suelen ser de más de 1 mm^3. Se han desarrollado medios de inclusión adecuados, como la resina epoxi, que permiten seccionar tejidos incluidos en plásticos en cortes extremadamente finos (ultrafinos; de 25-100 nm), los cuales absorben tan solo una pequeña fracción del haz de electrones incidente.

Los haces de electrones se producen en una cámara al vacío mediante el calentamiento de un filamento de tungsteno, el **cátodo.** A continuación los electrones son atraídos hacia el electrodo de carga positiva, el **ánodo,** una placa metálica en forma de rosquilla con un agujero en su centro. Con un diferencial de carga de unos 60.000 voltios entre el cátodo y el ánodo, los electrones que atraviesan el orificio en el ánodo poseen una elevada energía cinética.

El haz de electrones se enfoca en la muestra mediante electroimanes, que cumplen una función semejante a la lente condensadora de un microscopio óptico (v. fig. 1.1). Dado que el tejido se ha teñido con metales pesados que precipitan preferiblemente en membranas lipídicas, los electrones pierden parte de su energía cinética al interaccionar con el tejido. Cuanto mayor es la concentración del metal con que se encuentra un electrón, menor será la energía que este conserve.

Los electrones que salen de la muestra se ven sometidos a campos electromagnéticos asociados a varios electroimanes adicionales, que enfocan el haz en una placa fluorescente. Cuando los electrones inciden sobre dicha placa, su energía cinética se convierte en puntos de luz, cuya intensidad es una función directa de la energía cinética del electrón. Si se sustituye la placa fluorescente por una película sensible a los electrones, puede realizarse un registro permanente de la imagen resultante y se produce un negativo a partir del cual es posible imprimir una micrografía en blanco y negro. Recientemente se ha introducido la denominada microscopia electrónica digital, en la que la película fotográfica ha sido reemplazada por una tecnología de dispositivos de acoplamiento de carga para capturar la imagen producida por los electrones.

Microscopia electrónica de barrido

La microscopia electrónica de barrido proporciona una imagen en tres dimensiones de la muestra.

A diferencia de la de transmisión, la microscopia electrónica de barrido sirve para visualizar la superficie de una muestra sólida. Con esta técnica pueden verse imágenes tridimensionales del objeto. Por lo general, la muestra que se desea analizar se prepara de un modo especial, de manera que permite el depósito de una fina capa de un metal pesado, por ejemplo, oro o paladio, en su superficie.

A medida que el haz de electrones barre la superficie del objeto, en parte estas partículas se reflejan (electrones de retrodispersión) y en otra parte (electrones secundarios) son eyectadas del recubrimiento de metales pesados. Los electrones de retrodispersión y secundarios son capturados por detectores específicos que se interpretan, procesan y presentan para su visualización en un monitor en forma de una imagen tridimensional (v. fig. 1.1). La imagen puede conservarse mediante fotografía o digitalización para su almacenamiento informático.

Técnica de criofractura

La estructura macromolecular de las caras internas de las membranas se puede observar mediante el método de la **criofractura** (fig. 1.10). Las muestras sometidas a congelación ultrarrápida y tratadas con crioconservantes no desarrollan cristales de hielo durante el proceso criógeno; por tanto, el tejido no sufre daños mecánicos. Cuando la muestra congelada es golpeada por una cuchilla superenfriada, se rompe a lo largo de planos de fractura, que son regiones de mínima unión molecular. En las células, la rotura se produce frecuentemente entre las hemimembranas interna y externa de las membranas.



FIG. 1.10 Citoquímica y criofractura. Réplica por fractura y marcaje de una célula acinar de páncreas de rata. Mediante el empleo de un complejo de oro coloidal-lectina *Helix pomatia* se pone de manifiesto la *N*-acetil-*d*-galactosamina, en la imagen en forma de puntos negros. El núcleo (Nu) se muestra como una oquedad, el retículo endoplasmático rugoso (RER) aparece en forma de líneas paralelas y los gránulos secretores (G) se ven como pequeñas elevaciones o depresiones. Las elevaciones (los gránulos) representan la cara E y las depresiones *(asteriscos),* la cara P de la membrana del gránulo secretor. m, mitocondria. (Tomado de Kan FWK, Bendayan M. Topographical and planar distribution of *Helix pomatia* lectin-binding glycoconjugates in secretory granules and plasma membrane of pancreatic acinar cells of the rat: Demonstration of membrane heterogeneity. *Am J Anat.* 1989;185:165-176.)

La cara de fractura se recubre con platino y carbono evaporado en distintos ángulos, con lo que en una cara de la proyección se acumula platino, mientras que en la cara opuesta contigua a dicha proyección no tiene lugar tal acumulación, generando así una réplica de la superficie. A continuación se elimina el tejido y se examina la réplica mediante microscopia electrónica de transmisión. Este método permite visualizar las proteínas transmembrana de las membranas celulares.

Las figuras 1.11 a 1.17 ilustran ejemplos de tejidos teñidos con colorantes histológicos comunes.

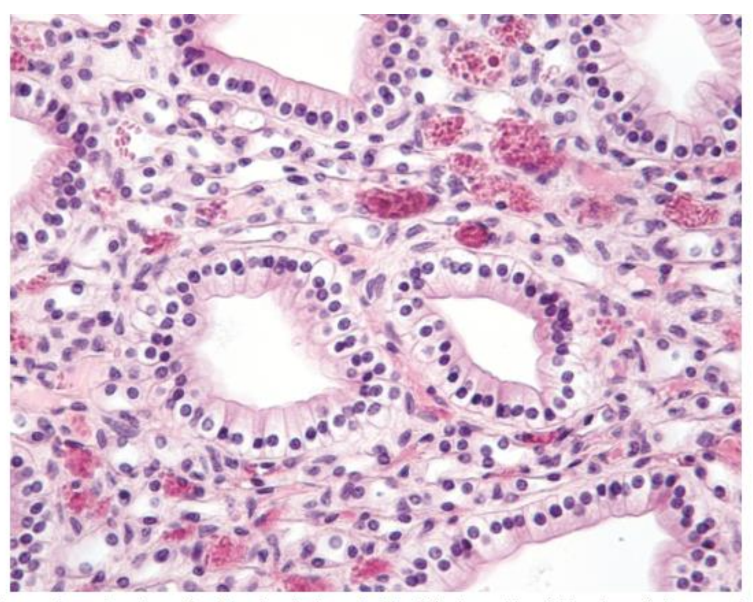


FIG. 1.11 La hematoxilina y la eosina son los colorantes más utilizados. La hematoxilina tiñe de azul los ácidos. Los núcleos son ricos en ácidos desoxirribonucleicos y, por tanto, se tiñen de azul. Las regiones básicas del citoplasma adquieren con la eosina un color rojo rosáceo.

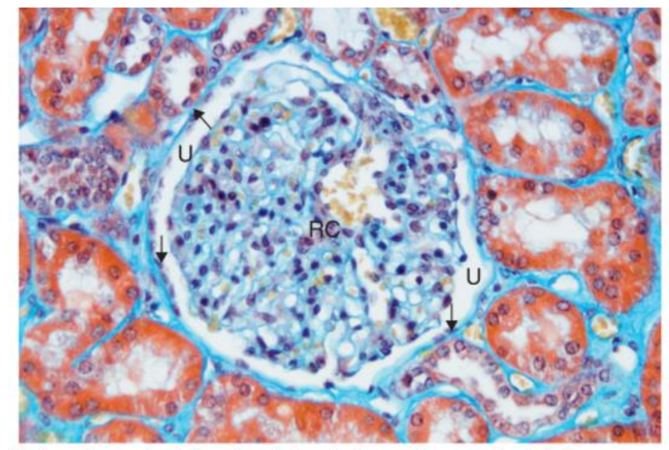


FIG. 1.12 El tricrómico de Masson tiñe de azul oscuro los núcleos, de azul claro el colágeno y de rosa o rojo el citoplasma. (Tomado de Standring S. *Gray's Anatomy.* 40th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.)

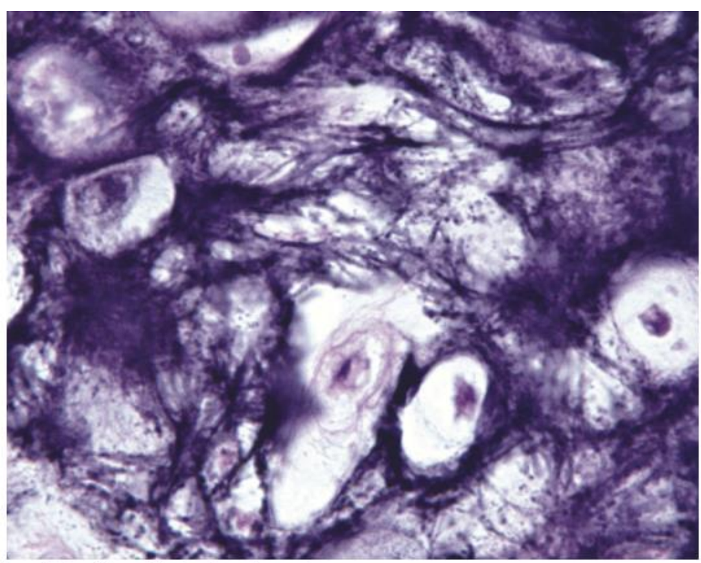


FIG. 1.13 La tinción elástica de Weigert tiñe las fibras elásticas de color azul.

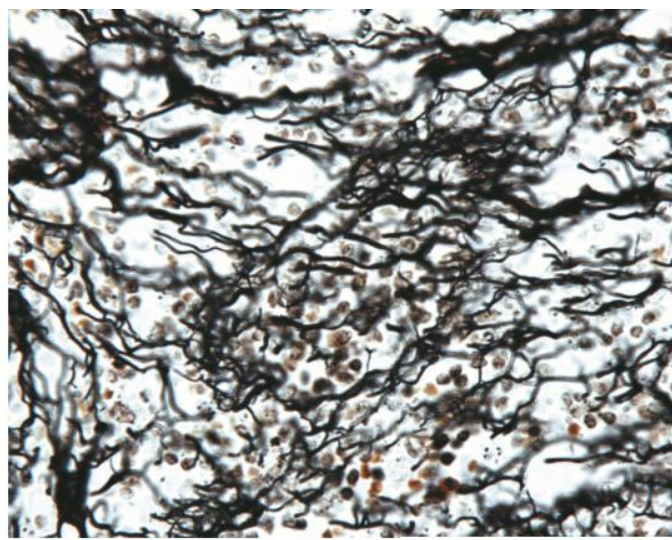


FIG. 1.14 La tinción argéntica tiñe de negro las fibras reticulares (fibras de colágeno de tipo III).

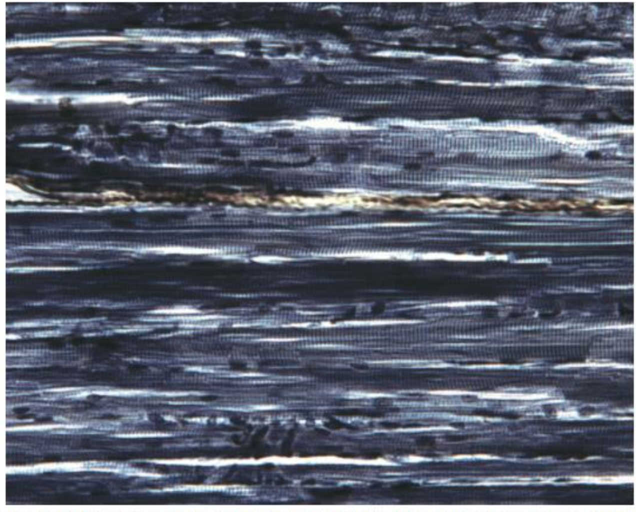


FIG. 1.15 La hematoxilina férrica tiñe de negro las estriaciones cruzadas y los núcleos de las células musculares estriadas, y también los eritrocitos.

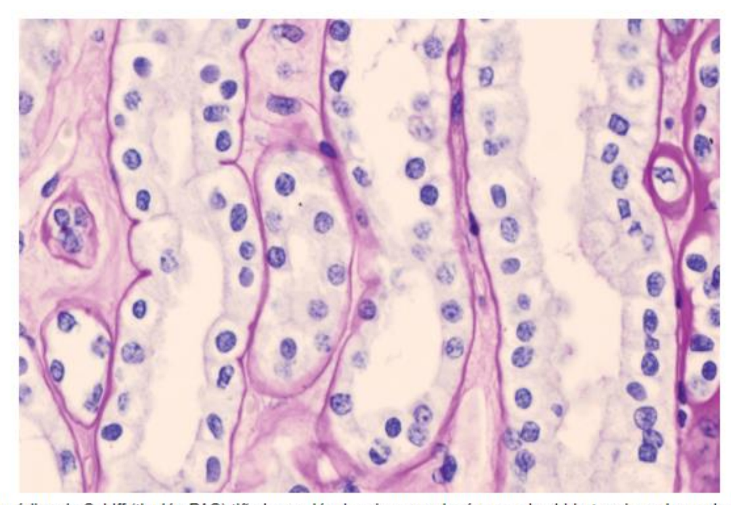


FIG. 1.16 El reactivo del ácido peryódico de Schiff (tinción PAS) tiñe las moléculas ricas en glucógeno y los hidratos de carbono de un color magenta. (Tomado de Standring S. *Gray's Anatomy.* 40th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.)

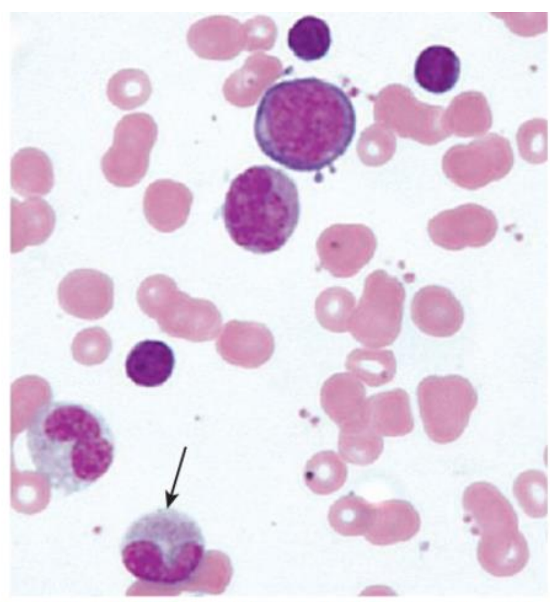


FIG. 1.17 Las tinciones de Wright y Giemsa se utilizan para la tinción diferencial de las células sanguíneas. Los eritrocitos y los gránulos eosinófilos se tiñen de rosa, los núcleos de los leucocitos *(flecha)* y los gránulos basófilos lo hacen de morado, y el citoplasma de los monocitos y los linfocitos se tiñe de azul.

2: Citoplasma

Las células son las unidades funcionales básicas de los organismos complejos. Las células que tienen o sirven a un objetivo común se agrupan para formar tejidos, los cuales en los animales, y más específicamente en los mamíferos, se distribuyen en cuatro categorías (epitelio, tejido conjuntivo, tejido muscular y tejido nervioso). Estos tejidos se unen para formar órganos, que, a su vez, se agrupan en los diversos sistemas del organismo. La tarea de cada uno de estos sistemas es encargarse de un conjunto de funciones asociadas como la digestión, la reproducción o la respiración.

Aunque el cuerpo humano está compuesto por más de 200 tipos distintos de células, cada una se encarga de una función diferenciada, todas ellas tienen algunas características en común y, por tanto, pueden describirse en términos generales (figs. 2.1 a 2.4). Cada célula está rodeada por una membrana plasmática, posee orgánulos que le permiten realizar sus funciones, sintetiza macromoléculas para su propio uso o para su exportación, produce energía y es capaz de comunicarse con otras células. El número y la disposición de los orgánulos varían no solo con cada célula en cuestión, sino también con la fase concreta de su ciclo vital.

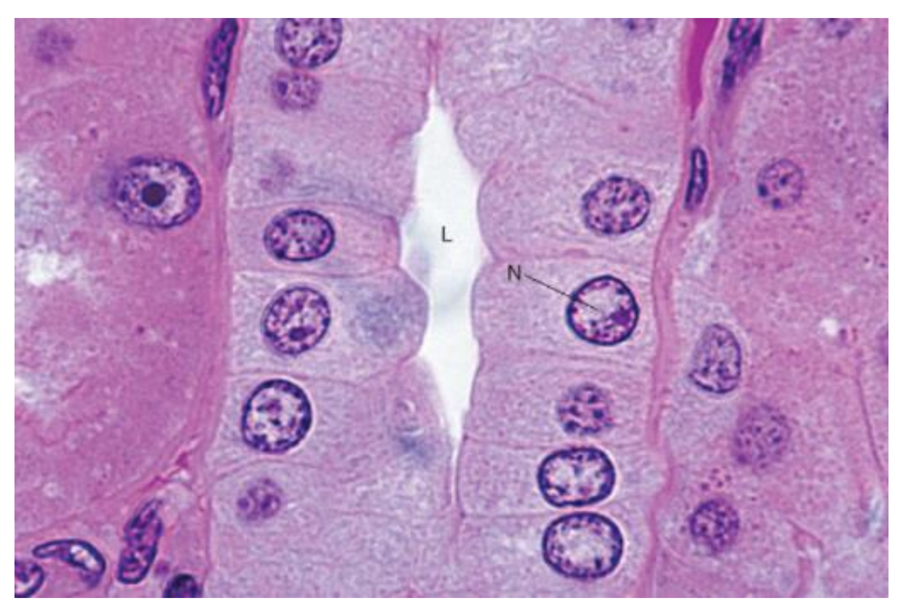


FIG. 2.1 Micrografía óptica de células típicas de la corteza renal de un mono. Obsérvese el núcleo azul (N) y el citoplasma rosa. Los límites de las células individuales pueden distinguirse con facilidad. La zona blanca en la parte central del campo es la luz (L) de un túbulo colector (×975).

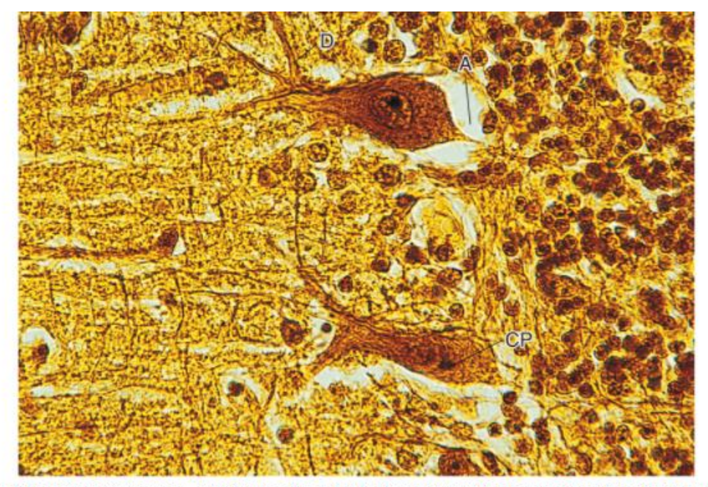


FIG. 2.2 Células de Purkinje (CP) del cerebelo de un mono. Obsérvense los salientes largos y ramificados, las dendritas (D) y el axón (A) de estas células. El núcleo está situado en la parte más ancha de la célula (×540).

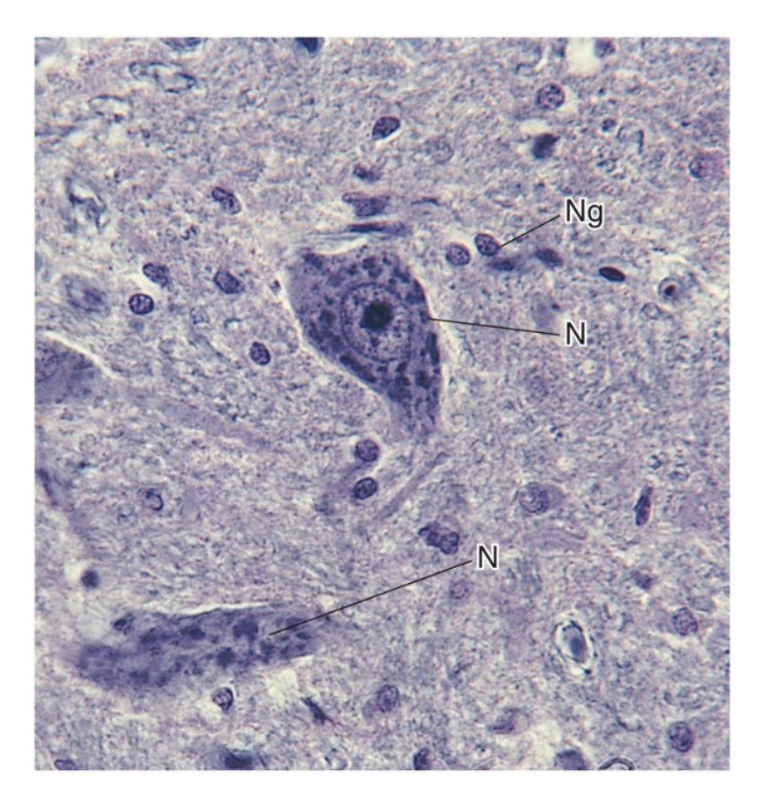


FIG. 2.3 Neuronas motoras de la médula espinal humana. Estas células nerviosas tienen numerosas prolongaciones (axones y dendritas). El núcleo en posición central y el único y gran nucléolo son claramente visibles. Los cuerpos de Nissl (N) (retículo endoplasmático rugoso) son el rasgo más destacado del citoplasma. Obsérvense también los pequeños núcleos de las células de la neuroglía (Ng) (×540).

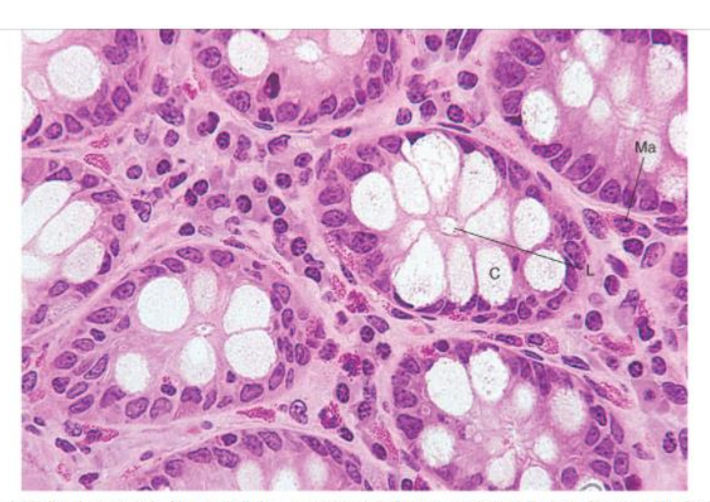


FIG. 2.4 Células caliciformes (C) del colon de un mono. Algunas células, como las caliciformes, se especializan en la secreción de materiales. Estas células acumulan mucígeno, que ocupa buena parte del volumen celular, y después lo liberan en la luz (L) del intestino. Durante el procesamiento del tejido se extrae el mucígeno, con lo que quedan espacios vacíos. Obsérvese la presencia de un mastocito (Ma) (×540).

El **protoplasma,** la sustancia viva de la célula, está subdividido en dos compartimentos: **citoplasma,** que se extiende desde la membrana plasmática a la envoltura nuclear, y **carioplasma,** material que forma el contenido del núcleo. En el presente capítulo se detallan las características del citoplasma; en el capítulo 3 se abordará el núcleo.

El citoplasma está compuesto mayoritariamente por **agua,** en la cual están disueltas y/o en suspensión diversas sustancias químicas orgánicas e inorgánicas. Esta suspensión líquida recibe el nombre de **citosol (líquido intracelular),** la parte del citoplasma que queda una vez que se han extraído de él todos los orgánulos, el citoesqueleto y las inclusiones. Los **orgánulos** son estructuras metabólicamente activas que realizan funciones distintivas (figs. 2.5 y 2.6). El **citoesqueleto,** un sistema de túbulos y filamentos, mantiene la configuración de las células y les permite desplazarse y formar las vías intracelulares en el interior de las células. Las **inclusiones** consisten en bioproductos metabólicos, formas de almacenamiento de diversos nutrientes o cristales inertes y pigmentos.

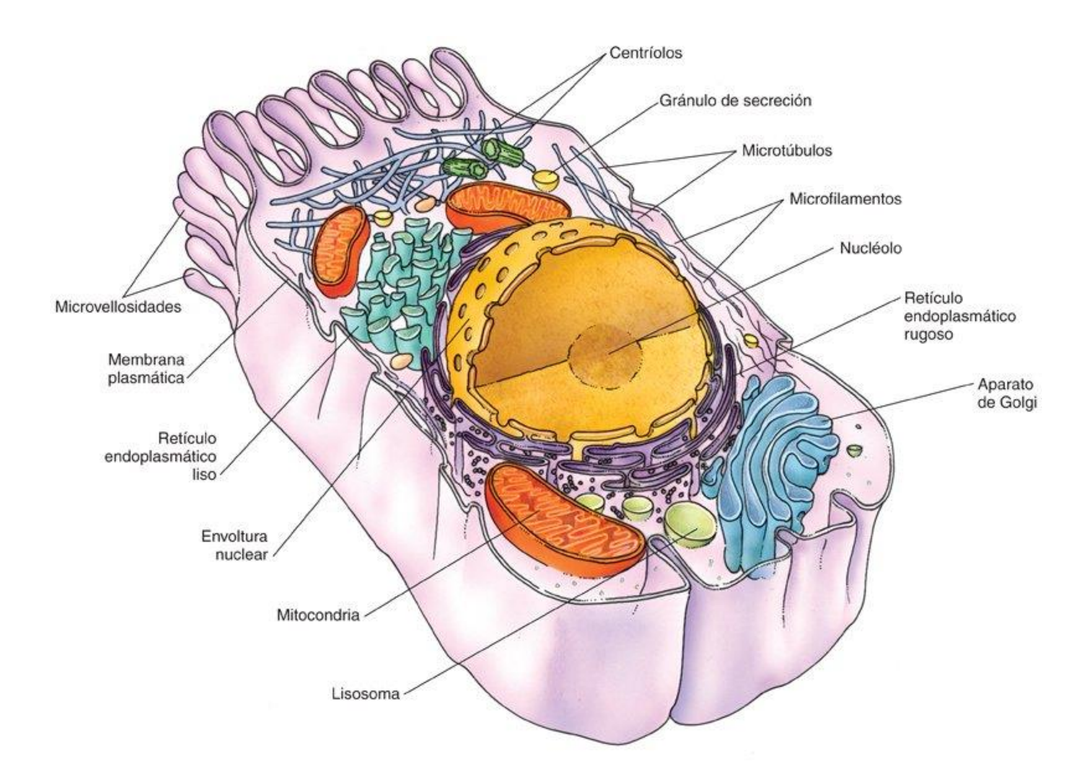


FIG. 2.5 Diagrama esquemático tridimensional de una célula idealizada, según se observa por microscopia electrónica de transmisión. Se muestran varios orgánulos y elementos citoesqueléticos.

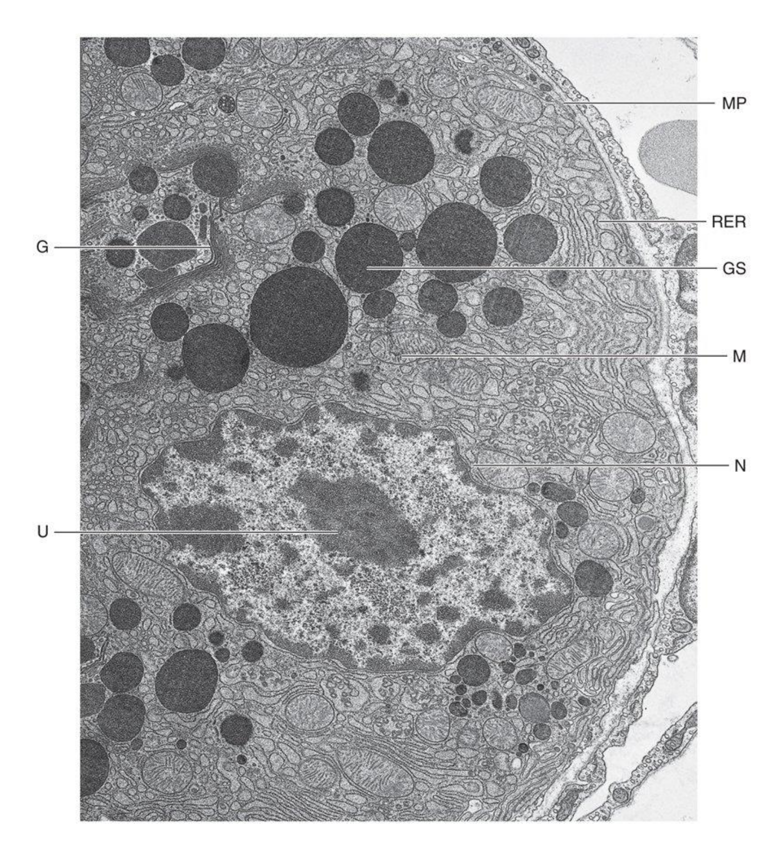


FIG. 2.6 Micrografía electrónica de una célula acinar de la glándula uretral de un ratón que ilustra el aspecto de algunos orgánulos (×11.327). *G,* aparato de Golgi; *GS,* gránulos secretores; *M,* mitocondrias; *MP,* membrana plasmática; *N,* núcleo; *RER,* retículo endoplasmático rugoso; *U,* nucléolo. (Tomado de Parr MB, Ren HP, Kepple L, et al. Ultrastructure and morphometry of the urethral glands in normal, castrated, and testosterone-treated castrated mice. *Anat Rec.* 1993;236:449-458. Copyright © 1993. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Orgánulos

Los orgánulos son estructuras metabólicamente activas que realizan funciones específicas.

Aunque algunos orgánulos fueron descubiertos gracias a la microscopia óptica, su estructura y su función no pudieron elucidarse hasta la llegada de la microscopia electrónica, las técnicas de separación y los procesos bioquímicos e histoquímicos de alta sensibilidad. Como consecuencia de la aplicación de estos métodos, hoy en día se sabe que las membranas de los orgánulos están compuestas por una **bicapa de fosfolípidos,** que no solo divide la célula en compartimentos, sino que además proporciona grandes áreas superficiales para las reacciones bioquímicas esenciales para el mantenimiento de la vida.

Membrana plasmática

La membrana plasmática conforma una barrera permeable y selectiva entre el citoplasma y el medio externo.

Cada célula está delimitada por una membrana celular (membrana plasmática; plasmalema) que:

- Mantiene la integridad estructural de la célula.
- Controla los movimientos de las sustancias hacia y desde la célula (permeabilidad selectiva).
- Regula las interacciones entre distintas células.
- Reconoce mediante receptores los antígenos y las células extrañas, así como las células alteradas.
- Actúa como una interfase entre el citoplasma y el medio externo.
- Establece sistemas de transporte para determinadas moléculas.
- Mantiene una diferencia de potencial entre las caras intra y extracelular de la membrana.
- Transduce las señales físicas y químicas extracelulares en sucesos intracelulares.

Las membranas celulares no son visibles con el microscopio óptico. En las micrografías electrónicas, la membrana plasmática o plasmalema tiene un grosor aproximado de 7,5 nm y aparece como una estructura trilaminar de dos líneas finas y densas y un área brillante intermedia. Cada capa tiene una anchura de unos 2,5 nm y la estructura en su conjunto se conoce como **unidad de membrana** (fig. 2.7). La línea densa (citoplásmica) interior es su hemimembrana o **lámina interna;** la línea densa exterior se conoce como hemimembrana o **lámina externa.**

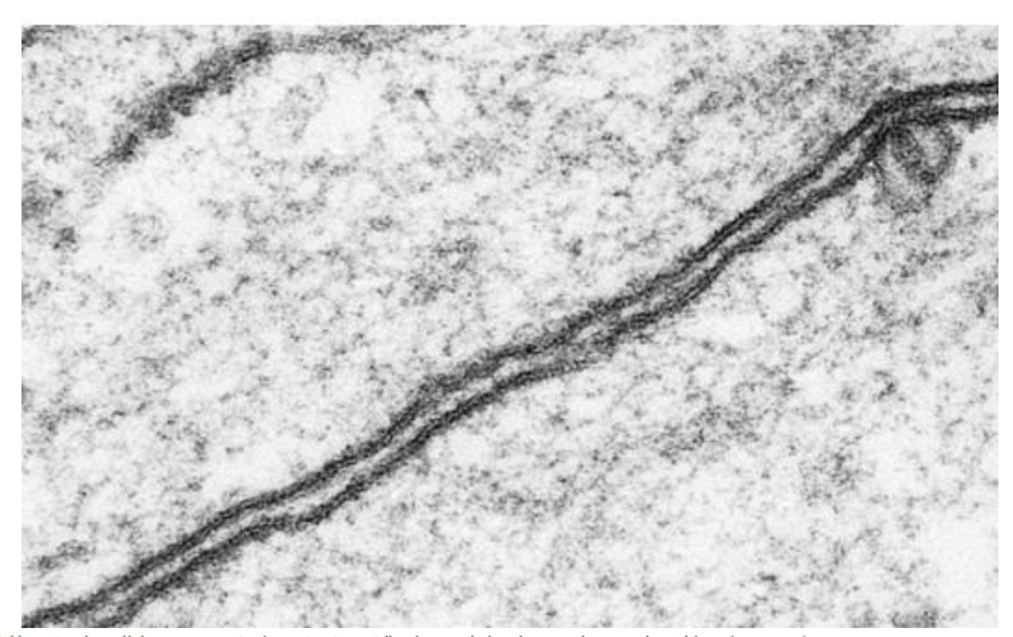


FIG. 2.7 Unión entre dos células que muestra las estructuras trilaminares de las dos membranas plasmáticas (×240.000). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. *Text/Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Composición molecular

El plasmalema está compuesto por una bicapa de fosfolípidos y por las proteínas integrales y periféricas asociadas.

Cada lámina está integrada por una única capa de **fosfolípidos** y **proteínas,** normalmente en una proporción en peso de 1:1. Sin embargo, en algunos casos, como por ejemplo las vainas de mielina, el componente lipídico supera al proteínico en una relación de 4:1. Las dos láminas que componen una **bicapa fosfolipídica** con **proteínas** asociadas forman la estructura básica de todas las membranas de la célula (fig. 2.8). Aunque vistas al microscopio electrónico parecen indistinguibles entre sí, se sabe que su composición de fosfolípidos es diferente, lo que determina que ambas hemimembranas sean *asimétricas.*

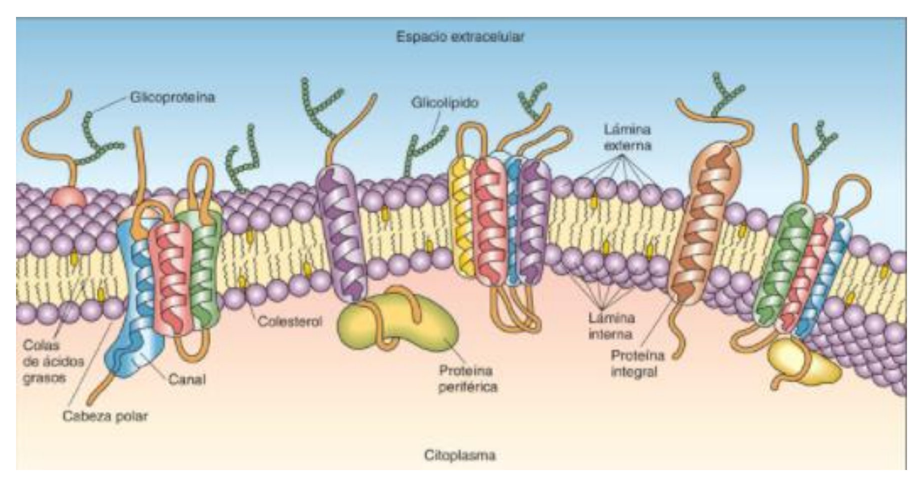


FIG. 2.8 Representación esquemática tridimensional del modelo de mosaico líquido de la membrana plasmática.

Cada **molécula de fosfolípido** de la bicapa lipídica es **anfipática** porque está formada por una **cabeza polar,** situada en la superficie de la membrana, y dos largas colas de ácidos grasos **no polares,** formadas en general por cadenas de 16 a 18 átomos de carbono, que se proyectan desde el centro del plasmalema (v. fig. 2.8). Las colas de ácidos grasos no polares de las dos capas están una frente a otra dentro de la membrana y forman entre sí enlaces no covalentes débiles, lo que mantiene unida la bicapa.

Las cabezas polares están formadas por **glicerol,** al que se une un grupo nitrogenado de carga positiva mediante un **grupo fosfato** de carga eléctrica negativa. Las dos colas de ácidos grasos, de las cuales solo una suele estar saturada, se unen al glicerol mediante enlaces covalentes. En la membrana plasmática están presentes también otras moléculas anfipáticas, como los **glicolípidos,** los **glicoesfingolípidos** y el **colesterol.** Las moléculas de ácidos grasos insaturados incrementan la fluidez de la membrana, mientras que el colesterol la reduce (aunque concentraciones de colesterol muy inferiores a las normales aumentan dicha fluidez). De hecho, algunas regiones del plasmalema están tan bien provistas de glicoesfingolípidos y colesterol que crean una protuberancia en la membrana plasmática. Estos microdominios engrosados se conocen como **balsas lipídicas,** las cuales forman un ligero abultamiento hacia el espacio extracelular. Con frecuencia, las balsas lipídicas cuentan con componentes proteínicos que participan en diversos procesos de señalización. Por tanto, dichas balsas parecen facilitar y mejorar la comunicación celular.

Los componentes proteínicos del plasmalema se extienden sobre toda la bicapa lipídica como **proteínas integrales** o bien se anclan a la cara citoplásmica (y, a veces, a la extracelular) de dicha bicapa como **proteínas periféricas.** Dado que la mayoría de las proteínas integrales atraviesan el grosor de la membrana, también se denominan **proteínas transmembrana.** Las regiones de las proteínas transmembrana que se proyectan en el citoplasma o en el espacio extracelular están compuestas por aminoácidos hidrófilos, mientras que la región intramembrana o transmembrana contiene aminoácidos hidrófobos. Las proteínas transmembrana forman frecuentemente canales iónicos y proteínas transportadoras que facilitan el paso de determinados iones y moléculas a través de la membrana plasmática.

Muchas de estas proteínas transmembrana son bastante largas y están plegadas de manera que forman varios pasos a través de la membrana. Por este motivo se conocen como **proteínas multipaso** que habitualmente se fijan a la lámina interna (aunque también pero con menor frecuencia a la externa) mediante grupos prenilo o grupos de ácidos grasos. Los dominios citoplásmico y extracelular de estas proteínas corresponden habitualmente a receptores específicos de **moléculas de señalización.** Una vez que estas moléculas se unen a estos dominios, las proteínas integrales pueden modificar su conformación y realizar una función específica.

Dado que las mismas proteínas integrales de membrana tienen la capacidad de flotar como icebergs en el mar de fosfolípidos, a esta organización de la membrana plasmática se conoce como **modelo de mosaico fluido.** No obstante, las proteínas integrales poseen con frecuencia una movilidad limitada, sobre todo en células polarizadas, en las que regiones concretas de la célula cumplen funciones especializadas.

Las proteínas periféricas no suelen formar enlaces covalentes con las proteínas integrales ni con los componentes de fosfolípidos de la membrana plasmática. Aunque en general están situadas en la parte citoplásmica de dicha membrana, también pueden situarse en la superficie extracelular. Estas proteínas forman en ocasiones enlaces con las moléculas de fosfolípidos o con las proteínas transmembrana. A menudo se asocian con el sistema celular de segundos mensajeros (v. más adelante) o con el citoesqueleto.

Mediante la técnica de criofractura se puede escindir la membrana plasmática en sus dos láminas con el objetivo de visualizar las superficies hidrófobas (figs. 2.9 y 2.10). La superficie exterior de la lámina interna recibe el nombre de **cara P** (la más cercana al ***p**rotoplasma*), mientras que la interior de la lámina externa se conoce como **cara E** (la más próxima al espacio ***e**xtracelular*). Las micrografías electrónicas de membranas plasmáticas sometidas a criofractura revelan que las proteínas integrales, visualizadas por réplicas sombreadas, son más numerosas en la cara P que en la E (v. fig. 2.10).

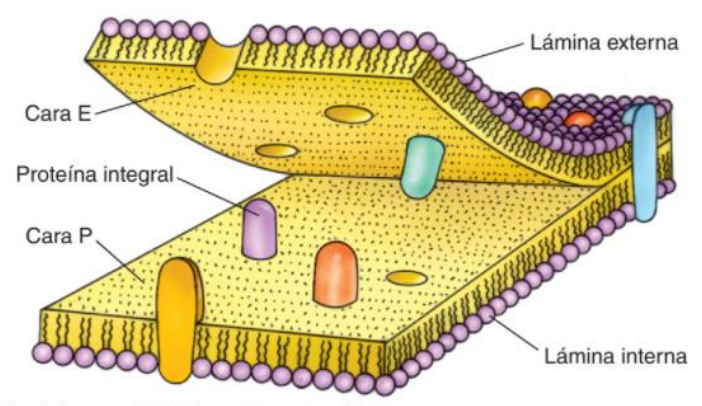


FIG. 2.9 Representación esquemática de las caras E y P de la membrana plasmática.

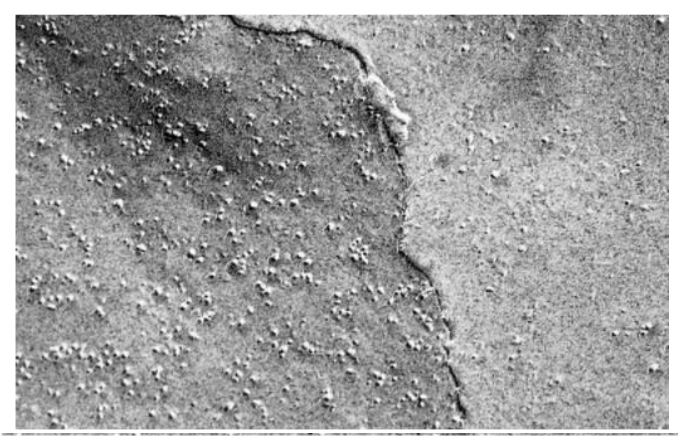


FIG. 2.10 Réplica de criofractura de una membrana plasmática. La cara E (la más cercana al espacio *extracelular*) está a la derecha, y la P (la más próxima al *protoplasma*) a la izquierda. Obsérvese que las proteínas integrales son más numerosas en la cara P *(izquierda)* que en la E *(derecha)* (×168.000). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. *Text/Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Glicocálix

El glicocálix, compuesto en general por cadenas de hidratos de carbono, reviste la superficie celular.

En las micrografías electrónicas de la membrana plasmática a menudo puede verse un recubrimiento difuso, referido como **cubierta celular** o **glicocálix.** Esta cubierta está compuesta normalmente por cadenas de hidratos de carbono que se fijan mediante enlaces covalentes a las proteínas transmembrana y/o a las moléculas de fosfolípidos de la hemimembrana externa (v. fig. 2.8). La intensidad y el grosor de la cubierta varían, aunque dicho grosor puede ser de hasta 50 nm en algunas vainas epiteliales, como las que revisten las regiones del aparato digestivo.

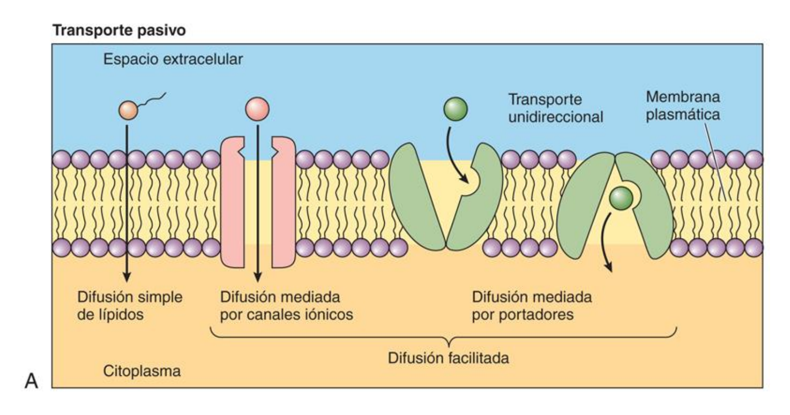
La función más importante del glicocálix es proteger la célula de proteínas nocivas y de lesiones químicas y físicas. Otras funciones de la cubierta celular son el reconocimiento y la adhesión intercelulares, como sucede entre células endoteliales y neutrófilos, así como con los linfocitos T y las células presentadoras de antígeno; facilitar la coagulación sanguínea y las respuestas inflamatorias, y servir de ayuda para reducir el rozamiento entre la sangre y las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos.

Proteínas de transporte de membrana

Las proteínas de transporte de membrana son de dos tipos, canales proteínicos y proteínas transportadoras, y facilitan el movimiento de moléculas e iones a través de la membrana plasmática.

Aunque los componentes hidrófobos de la membrana plasmática limitan el movimiento de las moléculas polares a su través, la presencia y las actividades de proteínas transmembrana especializadas facilitan la transferencia de estas moléculas hidrófilas para cruzar esta barrera. Estas proteínas transmembrana y los complejos proteínicos forman **canales proteínicos** y **proteínas transportadoras,** que tienen que ver específicamente con la transferencia de iones y pequeñas moléculas a través de la membrana plasmática.

Una serie de moléculas no polares de pequeño tamaño (p. ej., benceno, oxígeno, nitrógeno) y moléculas polares no cargadas (p. ej., agua, glicerol) pueden atravesar la membrana plasmática por **difusión simple** siguiendo sus gradientes de concentración. El aumento del movimiento de la mayoría de los iones y las moléculas pequeñas a través de una membrana precisa la ayuda de los canales proteínicos o de las proteínas transportadoras. Este proceso recibe el nombre de **difusión facilitada.** Dado que los dos tipos de difusión tienen lugar sin ninguna aportación de energía, aparte de la inherente al gradiente de concentración, son representativos de un **transporte pasivo** (fig. 2.11). Al consumir energía, las células pueden transportar iones y moléculas pequeñas en contra de sus gradientes de concentración. Solo las proteínas transportadoras tienen capacidad para mediar en el **transporte activo** que necesita energía. A continuación se expondrán en primer lugar los diferentes canales proteínicos que intervienen en la difusión facilitada y posteriormente se considerarán las proteínas transportadoras, que son más versátiles.



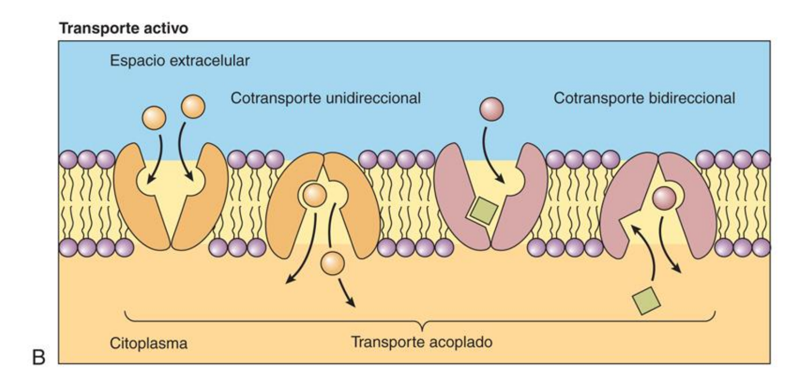


FIG. 2.11 Tipos de transporte. (A) Transporte pasivo: difusión, difusión mediada por canales iónicos y difusión mediada por portadores. (B) Transporte activo: transporte acoplado. Cotransporte unidireccional y cotransporte bidireccional.

Canales proteicos

Los canales proteicos pueden ser de tipo dependiente o independiente; son incapaces de transportar sustancias en contra de un gradiente de concentración.

Los canales proteicos intervienen en la formación de poros hidrófilos, denominados **canales iónicos,** a través del plasmalema. Se conocen más de 100 tipos diferentes de canales iónicos. Algunos de ellos son específicos de un ion en particular; otros permiten el paso de varios iones diferentes y pequeñas moléculas hidrosolubles. Aunque estos iones y moléculas pequeñas se rigen por gradientes de concentración químicos y electroquímicos para dirigir su trayectoria, las células tienen la capacidad de impedir que estas sustancias entren en dichos túneles hidrófilos por medio de **puertas** que bloquean su apertura. La mayoría de los canales son de tipo **dependiente;** solo algunos son de tipo **independiente.** Los canales dependientes se clasifican según el mecanismo de control para abrir la puerta.

Canales dependientes de voltaje

Los **canales dependientes de voltaje** cambian desde la posición cerrada a la abierta, con lo que permiten el paso de iones desde un lado de la membrana hasta el otro. El ejemplo más común es el que ofrece la despolarización en la transmisión de los impulsos nerviosos. En algunos canales, como los de Na^+, la posición abierta es inestable, y el canal cambia del estado abierto a una **posición inactiva,** en la cual se bloquea el paso del ion y durante un tiempo breve (unos milisegundos) la puerta no puede volverse a abrir. Es el llamado **período refractario** (v. cap. 9 sobre el sistema nervioso). La velocidad de respuesta a la despolarización también puede variar; algunos de estos canales se dice que son **dependientes de la velocidad.**

Canales dependientes de ligandos

Los canales que necesitan la unión de un **ligando** (molécula de señalización) al canal proteico para abrir la puerta reciben el nombre de **canales dependientes de ligandos.** A diferencia de los dependientes de voltaje, estos canales permanecen abiertos hasta que el ligando se disocia del canal; se conocen como **receptores ligados a canales iónicos.** Algunos de los ligandos que controlan estas puertas son neurotransmisores, mientras que otros son nucleótidos. Estos ligandos pueden ser neurotransmisores (canales dependientes de neurotransmisores), como la acetilcolina, y nucleótidos (canales dependientes de nucleótidos), como el AMP y el GMP cíclicos.

Canales dependientes mecánicamente

En los **canales dependientes mecánicamente** se necesita una acción física real para abrir la compuerta. Un ejemplo de este mecanismo lo encontramos en las células ciliadas del oído interno. Estas células, situadas en la membrana basilar, poseen **estereocilios** integrados en una matriz conocida como **membrana tectorial.** El movimiento de la membrana basilar provoca un desplazamiento en las posiciones de las células ciliadas, que deriva en la flexión de los estereocilios. Esta distorsión física abre los canales dependientes mecánicamente de los estereocilios.

Canales iónicos dependientes de proteína G

Algunos canales iónicos dependientes (p. ej., receptores muscarínicos de acetilcolina en las células del músculo cardíaco) necesitan la interacción entre una molécula receptora y un complejo de proteínas G (v. más tarde en este capítulo) con la activación resultante de la proteína G. La proteína G activada interacciona entonces con el canal proteico y modula su capacidad para abrir o cerrarse.

Canales no dependientes

Una de las formas más comunes de un canal no dependiente es el **canal de filtración de potasio (K^+),** que permite el movimiento de iones K^+ y es fundamental para generar una **diferencia de potencial eléctrico (voltaje)** entre los dos lados de la membrana plasmática. Dado que este canal es no dependiente, el tránsito de iones K^+ no es controlable por la célula; al contrario, la dirección del movimiento de los iones refleja su concentración en los dos lados de la membrana.

Acuaporinas

En la actualidad se conocen 13 tipos diferentes de **acuaporinas,** una familia de proteínas multipaso que constituyen canales diseñados para el paso de agua desde un lado de la membrana plasmática al otro. Algunos de estos canales son transportadores de agua solamente (p. ej., AqpZ), mientras que otros transportan glicerol (GlpF). Estas acuaporinas establecen diferencias en el transporte de las dos moléculas al limitar los tamaños de poro de tal forma que el glicerol resulta demasiado grande para atravesar a través del poro del canal AqpZ. Una propiedad interesante que distingue a las acuaporinas es su completa impermeabilidad a los protones, de manera que los flujos de estos iones no pueden atravesar el canal aun cuando pasen fácilmente a través de las moléculas de agua por medio del proceso de configuraciones donador-aceptor. Las acuaporinas interfieren en este modelo de donador-aceptor y fuerzan a las moléculas de agua a corregir su trayectoria a mitad del canal, de manera que entran en él en una determinada orientación (con el hidrógeno hacia arriba y el oxígeno hacia abajo, es decir, primero entra el oxígeno y después los dos hidrógenos), se invierten y salen del canal en la orientación contraria (primero salen las dos moléculas de hidrógeno seguido del oxígeno). El correcto funcionamiento de las acuaporinas en los riñones hace posible transportar hasta 20 l de agua por hora, mientras que su mal funcionamiento puede provocar enfermedades como la diabetes insípida y las cataratas oculares congénitas.

Proteínas transportadoras

Las proteínas transportadoras pueden utilizar mecanismos de transporte dependientes de ATP para transportar determinadas sustancias a través del plasmalema en contra de un gradiente de concentración.

Las **proteínas transportadoras** son proteínas de membrana de tipo **multipaso** con capacidad de unir determinados iones o moléculas a los dos lados de la bicapa fosfolipídica. Si se une un ion o molécula específico de una determinada proteína transportadora, esta experimenta cambios *reversibles* en su conformación; cuando el ion o molécula es liberado al otro lado de la membrana, la proteína transportadora recupera su conformación previa.

Como se ha indicado anteriormente, el transporte mediante proteínas transportadoras puede ser **pasivo,** a favor de un gradiente de concentración electroquímico, o **activo,** en contra de gradiente, lo que exige un gasto de energía por parte de la célula. Por otra parte, puede tratarse de un **transporte simple,** en el que una única molécula se desplaza en una dirección, o **acoplado,** cuando dos moléculas diferentes se mueven en el mismo sentido **(cotransporte unidireccional)** o en sentido opuesto **(cotransporte bidireccional)** (v. fig. 2.11). Los transportadores acoplados transportan los solutos de forma simultánea o en secuencia.

Transporte activo primario mediante la bomba de Na^+-K^+

Normalmente, la concentración de Na^+ es muy superior fuera de la célula que en su interior, y la de K^+ es mucho mayor dentro de la célula que fuera. La célula mantiene este diferencial de concentración con un gasto de **trifosfato de adenosina (ATP)** para impulsar la acción de una proteína de cotransporte bidireccional acoplado conocida como bomba de **Na^+-K^+.** Esta bomba transporta iones K^+ hacia el interior e iones Na^+ hacia el exterior de la célula, cada uno en contra de un importante gradiente de concentración. Se ha descubierto también que la **ATPasa Na^+-K^+** está asociada con la bomba de Na^+-K^+. Cuando tres iones Na^+ se unen a la parte citosólica de la bomba, el ATP se hidroliza a **difosfato de adenosina (ADP),** y el ion fosfato liberado se utiliza para *fosforilar* la ATPasa y originar una alteración en la conformación de la bomba, con la consiguiente transferencia de iones Na^+ al exterior de la célula. La unión de dos iones K^+ en la parte externa de la bomba provoca la *desfosforilación* de la ATPasa, con el consiguiente retorno de la proteína transportadora a su conformación anterior, y la transferencia derivada de los iones K^+ al interior de la célula. De este modo, el consumo de una única molécula de ATP aporta la energía necesaria para transferir tres iones Na^+ y dos K^+ a través de la membrana plasmática.

El funcionamiento constante de esta bomba reduce la concentración de iones intracelulares, con el consiguiente descenso en la presión osmótica intracelular. Dado que los puntos de unión en la parte externa de la bomba se unen no solo al K^+, sino también al glicósido **ouabaína,** este glicósido inhibe la bomba de Na^+-K^+.

Transporte activo secundario por proteínas transportadoras acopladas

El transporte activo de Na^+ al exterior de la célula mediante ATP establece una baja concentración intracelular de este ion. El reservorio de energía inherente al gradiente de iones sodio puede ser utilizado por las proteínas transportadoras para transportar iones u otras moléculas en contra de un gradiente de concentración. Con frecuencia, este modo recibe el nombre de **transporte activo secundario,** diferente al **transporte activo primario,** que hace uso de la energía liberada de la hidrólisis de ATP. Las proteínas transportadoras que participan en el transporte activo secundario son de tipo unidireccional o bidireccional.

Transportadores casete de unión a ATP (transportadores ABC)

Estos transportadores están muy conservados y aparecen en gran número en todas las proteínas transportadoras. Están presentes en los organismos procariotas (como las bacterias) y en todos los eucariotas. La principal diferencia es que, en los primeros, los transportadores ABC transportan sustancias en las dos direcciones (al interior y al exterior de la célula), mientras que en los eucariotas el transporte tiene lugar en un único sentido, al exterior de la célula. A continuación se abordarán únicamente los transportadores en eucariotas.

Los transportadores ABC son proteínas transmembrana, con lo cual sobresalen a través de ambos lados de la membrana celular. Su parte intracelular posee sitios de unión (denominados **casetes de unión a ATP**) para dos moléculas de ATP. Cuando no hay ATP presente, los sitios de unión intracelulares para moléculas determinadas quedan expuestos y el ion o molécula en particular se adhiere a dicho sitio. Al unirse las moléculas de ATP a las casetes de unión a ATP, se modifica la conformación del transportador y se permite que el ion o molécula salga en la superficie extracelular del transportador. Debe afirmarse que no todos los transportadores ABC se encuentran en el plasmalema; muchos están presentes en las membranas de los orgánulos intracelulares, como en la red *trans* del Golgi, el retículo endoplasmático rugoso y las mitocondrias.

Correlaciones clínicas

Un miembro de los transportadores ABC, la **proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística** (**proteína CFTR,** *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,* que codifica una forma mutada del gen CFTR), es responsable de la formación de proteínas anómalas de canales de cloruro, especialmente en el aparato respiratorio. Los canales formados por tales proteínas no permiten que los iones Cl^- que los atraviesen abandonen la célula, con lo cual las cargas negativas incrementadas debido al aumento de la concentración de iones cloruro en el citoplasma atraen a los iones Na^+ al interior celular. El alto contenido de NaCl de la célula capta agua del medio extracelular hasta la célula, con lo que aumenta la viscosidad del moco que reviste el aparato respiratorio. Este engrosamiento de la mucosidad bloquea los bronquiolos menores y produce infección, debilitamiento de la función pulmonar y, finalmente, la muerte.

Muchos transportadores ABC transportan diversos fármacos y sustancias tóxicas hidrófobas fuera de la célula. Numerosas células cancerosas poseen transportadores ABC específicos denominados **proteínas resistentes a multifármacos** (**proteínas MDR,** *multidrug resistant proteins*), que conducen a los fármacos anticancerosos fuera de la célula, con lo cual proporcionan a las células malignas mayor resistencia a los agentes quimioterapéuticos.

Señalización celular

La señalización celular es la comunicación que se establece cuando las células liberan moléculas de señalización que se unen a los receptores de la superficie de las células diana.

Cuando las células se comunican entre sí, la que envía la señal se denomina **célula de señalización** y la que la recibe es la **célula diana.** La transmisión de la información puede producirse mediante la secreción o presentación de **moléculas de señalización,** que entran en contacto con los **receptores** en la membrana plasmática diana (o en el nivel intracelular, ya sea en el citosol o en el núcleo), o mediante la formación de poros intercelulares conocidos como **conexiones comunicantes *(gap junctions),*** que facilitan el movimiento de iones y moléculas pequeñas (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico, AMPc) entre las dos células. Estas conexiones comunicantes se estudian en el capítulo 5.

La molécula de señalización, o **ligando,** puede ser secretada o liberada por la célula o bien permanecer unida a su superficie y ser presentada directamente a la célula diana. Un receptor de la superficie celular suele ser una proteína transmembrana; un receptor intracelular es una proteína que reside en el citosol o en el núcleo de la célula diana. Los ligandos que se unen a receptores de la superficie celular son, por lo general, moléculas **polares;** los que se fijan a receptores intracelulares son **hidrófobos** y, por tanto, pueden difundirse a través de la membrana celular (tabla 2.1).

Tabla 2.1

Tipos de señalización

Tipo de señalización	Descripción
Señalización sináptica	La molécula de señalización, un neurotransmisor, se libera tan cerca de la célula diana que solamente una célula se ve afectada por el ligando
Señalización paracrina	La molécula de señalización se libera en el espacio intercelular y afecta a las células más próximas
Señalización autocrina	La célula de señalización también es la célula diana
Señalización endocrina	La molécula de señalización entra en el torrente sanguíneo para ser transportada hasta las células diana situadas a distancia de la célula de señalización

Moléculas de señalización

Las moléculas de señalización se unen a receptores extracelulares e intracelulares para generar una respuesta celular específica.

La mayoría de las moléculas de señalización son hidrófilas (p. ej., la **acetilcolina**) y no pueden penetrar en la membrana plasmática. Por ello, necesitan receptores en la superficie celular. Otras moléculas de señalización son hidrófobas, como las **hormonas esteroideas,** o son pequeñas moléculas no polares, como el **óxido nítrico (NO),** y las dos tienen capacidad para difundirse a través de la bicapa fosfolipídica. Estos ligandos necesitan la presencia de un receptor intracelular. Los ligandos hidrófilos poseen un tiempo de vida muy breve (de unos milisegundos a varios minutos, como máximo), mientras que las hormonas esteroideas perviven durante períodos de tiempo amplios (varias horas o días).

La unión de las moléculas de señalización a sus receptores activa un **sistema de segundos mensajeros** intracelular, que inicia una cascada de reacciones causantes de la respuesta requerida. Por ejemplo, una hormona se une a sus receptores en la membrana plasmática de su célula diana. El receptor modifica su conformación, con la activación resultante de **adenilato ciclasa,** una proteína transmembrana cuya región citoplásmica cataliza la transformación de **ATP** en **AMP cíclico (AMPc),** uno de los segundos mensajeros más comunes.

El segundo mensajero, AMPc, activa una cascada de enzimas dentro de la célula, con lo que multiplica los efectos de muy pocas moléculas de hormonas en la superficie celular. El suceso intracelular que acontece depende de las enzimas situadas en la célula; por ejemplo, el AMPc activa un conjunto de enzimas en una célula endotelial y otro distinto en una célula folicular de la glándula tiroidea. Por tanto, la misma molécula puede tener efectos diferentes en distintas células. El sistema se denomina *sistema de segundos mensajeros* porque la hormona es el primer mensajero que activa la formación de AMPc, el segundo mensajero. Otros segundos mensajeros son el calcio (Ca^{2+}), el GMPc, el inositol trifosfato (IP_3) y el diacilglicerol.

Las hormonas esteroideas (p. ej., el cortisol) pueden difundirse a través de la membrana plasmática. Una vez en el citosol, se unen a **receptores de hormonas esteroideas** (miembros de la **familia de receptores intracelulares**) y el complejo ligando-receptor activa la expresión génica o **transcripción** (la formación de **ácido ribonucleico mensajero [ARNm]**). La transcripción puede inducirse directamente, lo que produce una **respuesta primaria** rápida o, de forma indirecta, para conducir a una respuesta secundaria más lenta. En la **respuesta secundaria,** el ARNm codifica la proteína que es necesaria para activar la expresión de genes adicionales.

Receptores de superficie celular

Los receptores de superficie celular son de tres tipos, según estén ligados a canales iónicos, a enzimas o a la proteína G.

La mayoría de los receptores de superficie celular son **glicoproteínas** integrales que actúan en el reconocimiento de las moléculas de señalización y en la **transducción** de la señal en una acción intracelular. Las tres clases principales de moléculas receptoras son los receptores ligados a canales iónicos, a enzimas y a la proteína G.

Receptores ligados a enzimas

Los **receptores ligados a enzimas** son proteínas transmembrana cuyas regiones extracelulares actúan a modo de receptores para ligandos específicos. Cuando una molécula de señalización se une al sitio receptor, el dominio intracelular del receptor se activa, de manera que pasa a poseer capacidades enzimáticas. Estas enzimas inducen la formación de segundos mensajeros, como GMPc, o bien permiten la unión de moléculas de señalización intracelulares que retransmiten la señal a escala intracelular. Esta señal provoca entonces la respuesta requerida al activar sistemas enzimáticos adicionales o estimular las proteínas reguladoras de los genes para iniciar la transcripción de genes específicos.

Receptores ligados a proteína G

Los receptores ligados a proteína G son proteínas multipaso cuyos dominios extracelulares actúan como sitios receptores para ligandos. Poseen dos sitios separados en sus regiones intracelulares: uno que se une a las proteínas G y otro que experimenta una fosforilación durante el proceso de desensibilización de los receptores.

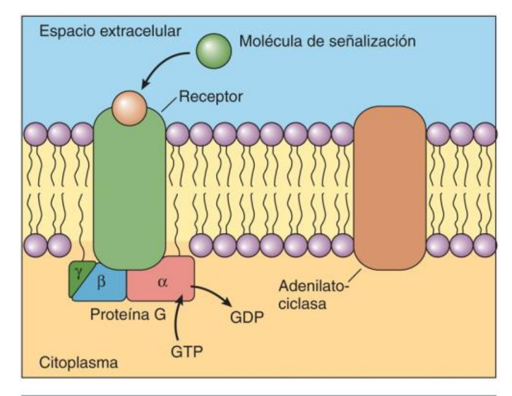
La mayoría de las células poseen dos tipos de GTPasas (monoméricas y triméricas), cada de las cuales cuenta con la capacidad de unirse al **trifosfato de guanosina (GTP)** y al **difosfato de guanosina (GDP).** Las GTPasas triméricas, **proteínas G,** están compuestas por una **subunidad α** grande y dos **subunidades pequeñas, β** y **γ,** y pueden asociarse a receptores ligados a proteína G. Cabe distinguir varios tipos de proteínas G, entre ellos los siguientes:

- Estimuladores **(G_s).**
- Inhibidores **(G_i).**
- Sensibles a la toxina de la tos ferina **(G_o).**
- G_{olf}.
- Insensibles a la toxina de la tosferina **(G_{Bq}).**
- Transducina **(G_t).**
- **$G_{12/13}$.**

Las proteínas G actúan mediante la unión de receptores a enzimas que modulan los niveles de las moléculas de señalización intracelulares (segundos mensajeros) AMPc o Ca^{2+}.

Señalización mediante proteínas G_s y G_i.

Las proteínas G_s (fig. 2.12) están presentes por lo general en un estado **inactivo,** en el que una molécula **GDP** se une a la subunidad α. Cuando un ligando se une al receptor ligado a la proteína G, modifica la conformación del receptor, con lo cual facilita su unión a la subunidad α de la **proteína G_s;** esto, a su vez, lleva al intercambio de GDP por **GTP.** La unión de GTP conduce a que la subunidad α se disocie tanto del receptor como de las otras dos subunidades y se una a la **adenilato ciclasa,** una proteína transmembrana. Esta unión activa la adenilato ciclasa para que forme numerosas moléculas de AMPc a partir de moléculas de ATP. A medida que tiene lugar la activación de la adenilato ciclasa, el ligando se desacopla del receptor ligado a proteína G, con lo que devuelve el receptor a su conformación original sin influir en la actividad de la subunidad α. En unos segundos, la subunidad α hidroliza su GTP a GDP, se separa de la adenilato ciclasa (con lo cual la desactiva) y vuelve a asociarse con las unidades β y γ.



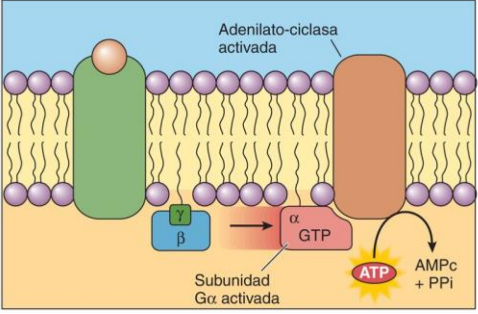


FIG. 2.12 Receptor unido a proteína G. Cuando la molécula de señalización se pone en contacto con su receptor, la subunidad α se disocia de la proteína G y entra en contacto con la adenilato ciclasa, a la que activa y, así, convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). *GDP,* difosfato de guanosina; *GTP,* trifosfato de guanosina; *PPi,* pirofosfato.

La **proteína G_i** se comporta de manera similar a la G_s, aunque, en lugar de activar la adenilato ciclasa, la inhibe, de manera que no se produce AMPc. La carencia de AMPc impide la fosforilación (y, así, la activación) de enzimas que desencadenarían una respuesta en particular. Por ello, un determinado ligando que se une a un receptor concreto puede activar o inactivar la célula según cuál sea el tipo de proteína G que se acople con la adenilato ciclasa.

El AMP cíclico y su función como segundo mensajero

El AMPc es una molécula de señalización intracelular que activa la proteína cinasa dependiente de AMPc **(PKAsa o cinasa A)** cuando se une a ella. La cinasa A activada se disocia en su **componente regulador** y en dos **subunidades catalíticas activas.** Las subunidades catalíticas activas fosforilan otras enzimas en el citosol, con lo cual se inicia una cascada de fosforilaciones y se produce una respuesta determinada. Los valores elevados de AMPc en algunas células producen la transcripción de los genes cuyas regiones reguladoras poseen **elementos de respuesta al AMPc** (**CRE,** *cAMP response elements*). Una cinasa A fosforila, y con ello activa, una proteína reguladora de genes conocida como **proteína de unión a CRE,** cuya unión a los CRE estimula la transcripción de esos genes.

Siempre que el AMPc esté presente en una concentración suficientemente elevada, se produce una respuesta a partir de la célula diana. Para evitar respuestas de una duración indebidamente larga, el AMPc se degrada con rapidez por la acción de las **AMPc fosfodiesterasas** a 5′-AMP, que es incapaz de activar la cinasa A. Por otra parte, las enzimas fosforiladas durante la cascada de fosforilaciones se desactivan y se desfosforilan por la acción de otra serie de enzimas **(serina/treonina fosfoproteína fosfatasas).**

Señalización por la proteína G_o

Cuando un ligando se une a un **receptor ligado a proteína G_o**, el receptor modifica su conformación y se une con **G_o**. Esta proteína trimérica se disocia y su subunidad activa la **fosfolipasa C,** la enzima responsable de la escisión del fosfolípido de membrana **fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2)** en **IP_3** y **diacilglicerol.** El IP_3 sale de la membrana y difunde en el retículo endoplasmático, donde induce la liberación de Ca^{2+}, otro segundo mensajero, en el citosol. El diacilglicerol permanece unido a la lámina interna de la membrana plasmática y, con la ayuda del Ca^{2+}, activa la enzima proteína cinasa C **(cinasa C).** A su vez, la cinasa C inicia una cascada de fosforilación, cuyo resultado final es la activación de proteínas de regulación génica que inician la transcripción de genes específicos.

El IP_3 se inactiva rápidamente al ser desfosforilado, y el diacilglicerol es catabolizado en unos segundos después de su formación. Estas acciones aseguran que las respuestas a un ligando tengan una duración limitada.

Ca^{2+} y calmodulina

Dado que el Ca^{2+} citosólico actúa como un importante segundo mensajero, su concentración citosólica debe ser minuciosamente controlada por la célula. Estos mecanismos de control incluyen el secuestro de Ca^{2+} por parte del retículo endoplasmático mediante moléculas específicas de unión a Ca^{2+} en el citosol y por las mitocondrias, y por el transporte activo de este ion fuera de la célula.

Cuando el IP_3 origina concentraciones citosólicas elevadas de Ca^{2+}, los iones sobrantes se unen a la **calmodulina,** una proteína presente en alta concentración en la mayoría de las células animales. El complejo Ca^{2+}-calmodulina activa un grupo de enzimas conocidas como **cinasas dependientes de Ca^{2+}-calmodulina (cinasas CaM).** Las cinasas CaM presentan numerosas funciones reguladoras en la célula, como un inicio de la glicogenólisis, la síntesis de catecolaminas y la contracción del músculo liso.

Señalización mediante otras proteínas G

G_{olf} es una proteína específica olfativa que reacciona para reconocer determinados olores; **$G_{12/13}$** activa la formación de actina en el citosol, con lo cual remodela el citoesqueleto y, de este modo, facilita la motilidad celular. La **proteína G** insensible a la toxina de la tos ferina **(G_{Bq})** activa la sustancia P, que, en el encéfalo, se encarga de regular la apertura de los canales de potasio.

Maquinaria de síntesis y empaquetamiento de proteínas de la célula

Los componentes principales de la maquinaria de síntesis de proteínas de la célula son los ribosomas (y polirribosomas), el retículo endoplasmático rugoso y el aparato de Golgi.

Ribosomas

Los **ribosomas** son pequeñas partículas de unos 12 nm de anchura y 25 nm de longitud, compuestas por proteínas y **ARN ribosómico (ARNr).** Actúan de plataforma para la síntesis de proteínas. Cada ribosoma está constituido por una **subunidad grande** y una **subunidad pequeña,** ambas fabricadas o ensambladas en el nucléolo y liberadas como entidades separadas en el citosol. La subunidad pequeña tiene un valor de sedimentación de 40S y está formada por 33 proteínas y un ARNr 18S. El valor de sedimentación de la subunidad grande es 60S, y consiste en 49 proteínas y 3 ARNr. Los valores de sedimentación de los ARN son 5S, 5.8S y 28S.

La subunidad pequeña tiene un sitio para la unión de ARNm, un **sitio P** para la unión al **ácido ribonucleico de transferencia (ARNt)** peptidilo, un **sitio A** para la unión a ARNt aminoacilo y un **sitio E** en el que el ARNt que produjo su aminoácido *sale* del ribosoma. A algunos de los ARNr de la subunidad grande se denominan **ribozimas,** dado que poseen actividad enzimática y catalizan la formación de uniones peptídicas. Las subunidades pequeñas y grandes están presentes en el citosol individualmente y no forman un ribosoma hasta que comienza la síntesis de proteínas.

Estudios recientes sugieren que no todos los ribosomas son comparables; ciertas proteínas tienen que sintetizarse sobre ribosomas específicos. De hecho, un análisis de las diferentes proteínas ribosómicas indicaba que ciertas proteínas ribosómicas son necesarias para que el ribosoma sea capaz de traducir los ARNm que codifican para proteínas concretas, pero estos mismos ribosomas no pueden traducir otros ARNm que codifican para otras proteínas.

Correlaciones clínicas

Las mutaciones en proteínas ribosómicas son responsables de una creciente constelación de trastornos genéticos conocidos como ribosomopatías. Una de las primeras **ribosomopatías** en reconocerse ha sido la anemia de **Diamond-Blackfan (ADB),** que se caracteriza por la incapacidad de la médula ósea para producir una cantidad normal de eritrocitos. La médula ósea de los individuos afectados muestra una producción normal de leucocitos y de plaquetas, pero las cifras de eritroblastos están notablemente deprimidas o incluso completamente ausentes. Hay proeritroblastos, aunque en cifras notablemente bajas. Un gran porcentaje de los eritrocitos poseen hemoglobina fetal en lugar de la forma adulta. Los individuos que padecen ADB también muestran ciertas anomalías esqueléticas y talla más baja.

Retículo endoplasmático

El **retículo endoplasmático (RE)** es el mayor sistema membranoso de la célula y comprende aproximadamente la mitad del volumen total de la membrana. Es un sistema de túbulos y vesículas interconectados cuya luz recibe el nombre de **cisterna.** El RE presenta dos componentes: **retículo endoplasmático liso (REL)** y **retículo endoplasmático rugoso (RER).**

Retículo endoplasmático liso

El REL está constituido por un sistema de túbulos anastomosados y vesículas planas ocasionales de unión a membrana (fig. 2.13). Se supone que la luz del REL forma una entidad continua con la del RER. Salvo en lo referente a las células activas en la síntesis de esteroides, colesterol y triglicéridos, y las células que actúan en la desintoxicación de materiales tóxicos (p. ej., alcohol y barbitúricos), la mayoría de las células no poseen abundancia de REL. El REL se ha especializado en algunas células (p. ej., las del músculo esquelético) en las cuales se denomina **retículo sarcoplasmático** (v. cap. 8), donde actúa en los iones calcio de secuestro del citosol como ayuda para el control de la contracción muscular. El REL carece de ribosomas asociados.

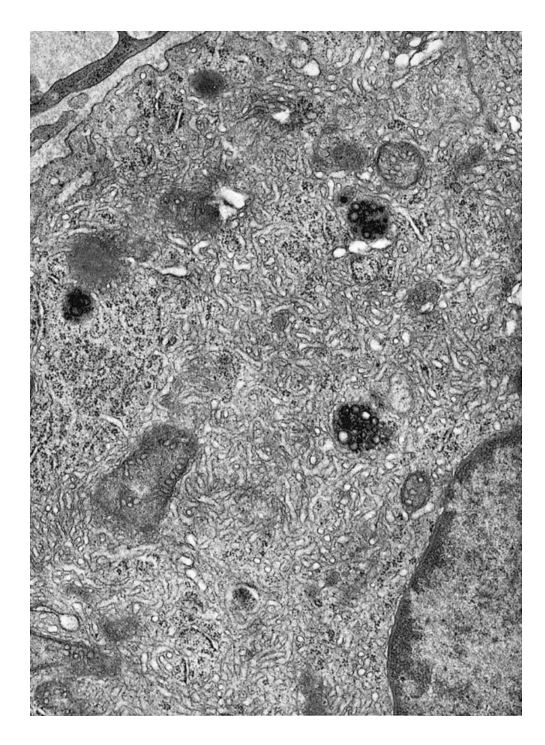


FIG. 2.13 Micrografía electrónica del retículo endoplasmático liso de la corteza suprarrenal humana. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. *Text/Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Retículo endoplasmático rugoso

Las células que actúan en la síntesis de proteínas destinadas a exportación tienen un alto contenido de RER (v. fig. 2.6). Las membranas de este orgánulo son algo diferentes de las de su equivalente liso: sus superficies citoplásmicas están recubiertas de ribosomas; las membranas poseen proteínas integrales que actúan en el reconocimiento y unión de estos ribosomas a su superficie citosólica y mantienen, en el interior de la célula, la morfología aplanada del RER. Las proteínas integrales de interés son: 1) el **receptor de partículas de reconocimiento de señales (proteína de acoplamiento);** 2) la **proteína receptora de ribosomas** (riboforinas I y II), y 3) **proteína de poro.** Sus funciones se exponen más adelante.

El aspecto aplanado en forma laminar del RER en la periferia de la célula en realidad está compuesto de estructuras membranosas tubulares recubiertas de ribosomas que están en constante movimiento. Al solaparse unas con otras *adquieren* el aspecto de láminas aplanadas. Para intentar preservar sus características morfológicas, tienen **proteínas que modelan el RE.** Hay al menos tres familias de estas proteínas: 1) los **reticulones,** que determinan las curvaturas del RER; 2) las **cinectinas,** que configuran la forma aplanada laminar del RER y mantienen el tamaño de la cisterna, y 3) las **atlastinas,** que estabilizan las uniones entre las propias cisternas de los RER.

Correlaciones clínicas

Las mutaciones en los genes que codifican las proteínas que dan forma al RE pertenecientes a las familias de los reticulones y atlastinas son responsables de la **paraplejía espástica hereditaria (PEH),** un cuadro neurodegenerativo genético. La PEH se diferencia del trastorno de la marcha por la debilidad y la espasticidad de las extremidades inferiores. Las proteínas anormales interfieren en la formación de las uniones en el RER, impidiendo la formación de mielina normal, afectando especialmente a los axones en los tractos piramidal y dorsal.

El RER participa en la síntesis de todas las proteínas que se empaquetarán o enviarán a la membrana plasmática, así como las proteínas que están destinadas a permanecer en el RER. Asimismo, realiza modificaciones postraduccionales de estas proteínas en el interior de las cisternas del RER (la luz o lumen de la cisterna), entre ellas la sulfatación, el adecuado plegamiento, la glicosilación y, cuando sea necesario, su degradación. Por otra parte, los lípidos y las proteínas integrales de todas las membranas de la célula se fabrican en el RER. La cisterna del RER está en continuidad con la envoltura perinuclear, el espacio comprendido entre las membranas nucleares interna y externa.

Polirribosomas

Las proteínas que se empaquetarán son sintetizadas en la superficie del RER, mientras que las destinadas al citosol se fabrican en el interior del citosol. La información para la codificación de la secuencia de aminoácidos que constituye la estructura primaria de una proteína está incluida en el **ácido desoxirribonucleico (ADN)** del núcleo. Esta información es **transcrita** en una cadena de ARNm, que sale del núcleo y entra en el citoplasma. La secuencia de **codones** del ARNm representa así la cadena de aminoácidos, en la que *cada* codón está formado por tres nucleótidos consecutivos. Dado que cualquiera de los tres nucleótidos consecutivos constituye un codón, resulta esencial que la maquinaria de síntesis de proteínas reconozca el comienzo y el final del mensaje; en caso contrario se fabricará una proteína incorrecta.

Los tres tipos de ARN desempeñan funciones diferenciadas en la síntesis de proteínas:

- El **ARNm** lleva las instrucciones codificadas que especifican la secuencia de aminoácidos.
- Los **ARNt** forman enlaces covalentes con los aminoácidos, para constituir **ARNt de aminoacilo.** Cada ARNt contiene además el **anticodón,** que reconoce el codón en el ARNm correspondiente al aminoácido que transporta.
- Varios **ARNr** se asocian con un gran número de proteínas para formar las subunidades ribosómicas grande y pequeña.

Síntesis de proteínas (traducción)

La síntesis de proteínas (traducción) tiene lugar en los ribosomas del citosol y en los de la superficie del retículo endoplasmático rugoso.

Los requisitos para la síntesis de proteínas son:

- Una cadena de **ARNm.**
- Los **ARNt,** cada uno de los cuales lleva un aminoácido y posee el anticodón que reconoce el codón del ARNm que codifica ese aminoácido en particular.
- **Subunidades ribosómicas** pequeñas y grandes.

Es interesante saber que el tiempo aproximado de síntesis de una proteína compuesta por 400 aminoácidos es de unos 20 s. Dado que una cadena de ARNm puede tener hasta 15 ribosomas en traducción de forma simultánea, es posible sintetizar un gran número de moléculas de proteínas en un corto período de tiempo. Este conglomerado de complejo ARNm-ribosoma, que por lo común tiene forma espiral o longitudinal filamentosa, se denomina **polirribosoma** o **polisoma** (fig. 2.14).

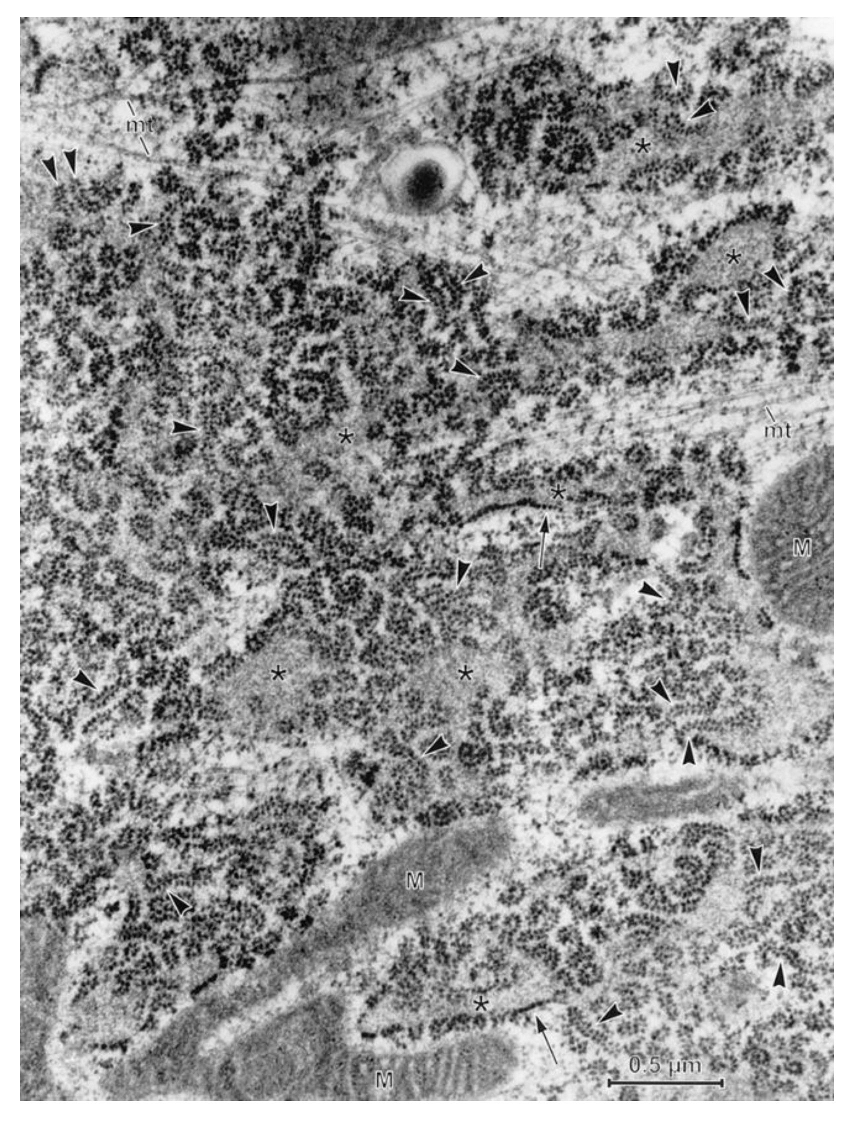


FIG. 2.14 Micrografía electrónica de polisoma ligado. *M,* mitocondria, *mt,* microtúbulos. (Tomado de Christensen AK, Bourne CM. Shape of large bound polysomes in cultured fibroblasts and thyroid epithelial cells. *Anat Rec.* 1999;255:116-129. Cpoyright © 1999. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Síntesis de proteínas citosólicas

En la figura 2.15 se ilustra el proceso general de síntesis de proteínas en el citosol.

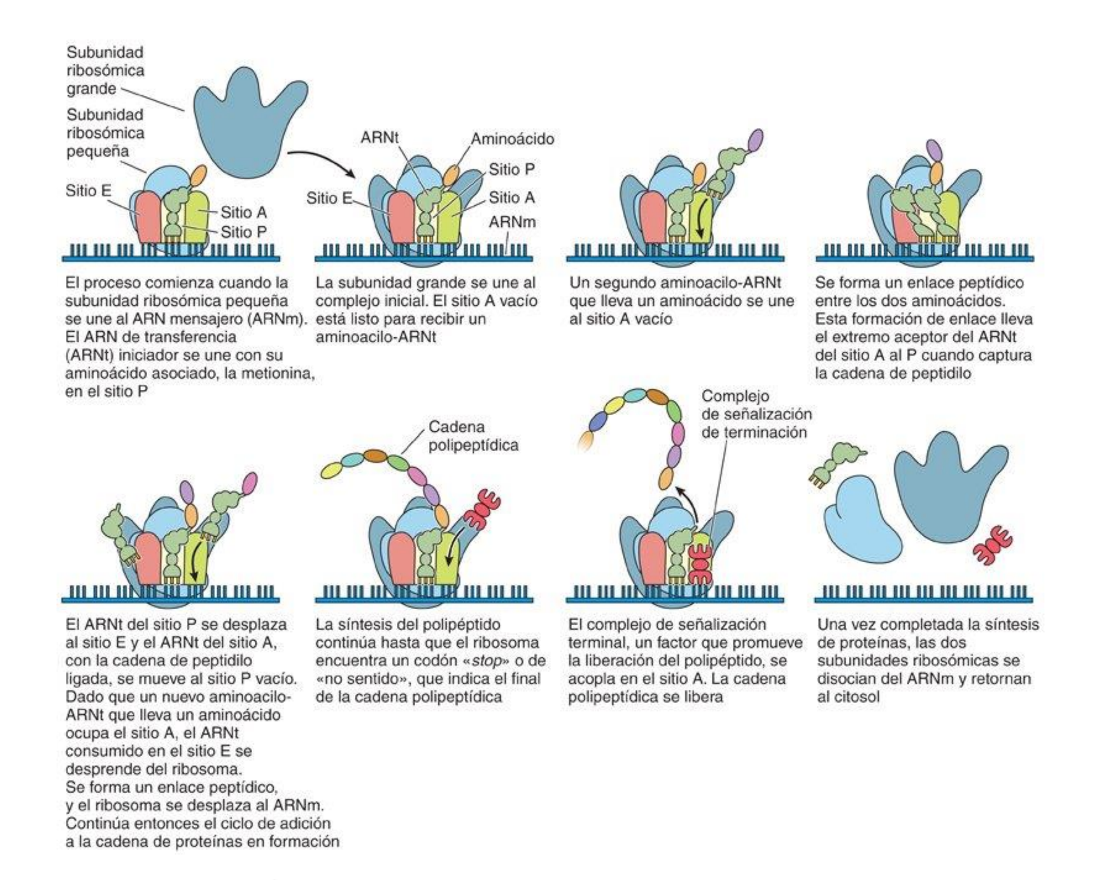


FIG. 2.15 Diagrama esquemático de la síntesis de proteínas en el citosol.

Paso 1

- El proceso comienza cuando el sitio P de la subunidad ribosómica pequeña es ocupado por un **ARNt iniciador,** cuyo anticodón reconoce el triplete de **codón AUG,** que codifica el aminoácido **metionina.**
- Un **ARNm** se une a la subunidad pequeña.
- La subunidad pequeña ayuda al anticodón de la molécula de ARNt a reconocer el **codón de inicio AUG** en la molécula de ARNm. Esta etapa actúa como una fase de registro tal que los tres nucleótidos siguientes de la molécula de ARNm pueden reconocerse como el siguiente codón.

Paso 2

- La subunidad ribosómica grande se une a la subunidad pequeña, y el ribosoma se desplaza a lo largo de la cadena de ARNm, en dirección 5′ a 3′, hasta que el codón siguiente se reviste con el sitio A de la subunidad pequeña.

Paso 3

- Un ARNt acilado (que lleva un aminoácido) compara su anticodón con el codón del ARNm; si coinciden, el ARNt se une al sitio A.

Paso 4

- Los aminoácidos en los sitios A y P forman un enlace peptídico.
- El ARNt del sitio P produce su aminoácido en el ARNt en el sitio A, que tiene entonces dos aminoácidos adjuntos. Estas reacciones son catalizadas por la peptidiltransferasa, la enzima basada en ARNr de la subunidad ribosómica grande.

Paso 5

- El ARNt desaminado sale del sitio P y se une al E; el ARNt con sus dos aminoácidos fijos se mueve del sitio A al P. Al mismo tiempo, el ribosoma se desplaza a lo largo de la cadena de ARNm hasta que el siguiente codón se recubre con el sitio A de la subunidad ribosómica pequeña y el ARNt del sitio E es expulsado. La energía que necesita esta etapa procede de la hidrólisis de GTP.

Paso 6

- Se repiten las etapas 3 a 5, con alargamiento de la cadena de polipéptido hasta que se llega al codón de parada.
- Existen tres codones de parada (**UAG, UAA** y **UGA**), cada uno de los cuales puede poner término a la traducción.

Paso 7

- Cuando el sitio A de la subunidad ribosómica pequeña llega a un codón de parada, los **factores de liberación eRF1** y **eRF3** se unen al sitio A. El eRF1 se une a cada uno de los tres codones de parada UAG, UAA y UGA.

Paso 8

- El ARNt se mueve desde el sitio P al E, y eRF3, una GTPasa, ayuda al eRF1 a liberar el polipéptido desde el ribosoma, y el ribosoma sale del ARNm y se disocia en una subunidad pequeña y una grande.

Síntesis de proteínas en el retículo endoplasmático rugoso

Las proteínas que deben empaquetarse para exportarse fuera de la célula, insertarse en la membrana plasmática, enviarse a un orgánulo citoplásmico, mantenerse en el RER o simplemente aislarse del citosol deben identificarse y procesarse de forma **cotraduccional** (acontece al mismo tiempo que su síntesis) en la cisterna del RER. Tal identificación reside en un pequeño reactivo del ARNm, situado inmediatamente después del codón de inicio, que codifica una secuencia de aminoácidos conocida como el **péptido de señal.**

Utilizando dicha secuencia, el ARNm empieza a traducirse para formar el péptido de señal (fig. 2.16). Este péptido es reconocido por la **partícula de reconocimiento de señal** (**SRP,** *signal-recognition particle*), una proteína ribonucleada (complejo proteína-ARN) situada en el citosol. La SRP se une al péptido de señal y, al ocupar el sitio P en la subunidad pequeña del ribosoma, pone fin a la traducción. Después dirige el polisoma en su migración al RER.

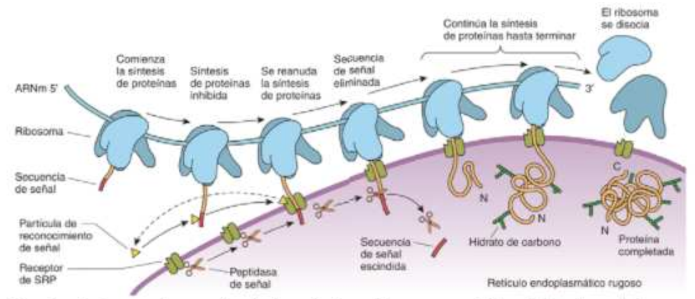


FIG. 2.16 Diagrama esquemático de la síntesis de proteínas en el retículo endoplasmático rugoso. *ARNm,* ácido ribonucleico mensajero; *C,* extremo carboxilo; *N,* extremo amino; *SRP,* partícula de reconocimiento de señal.

La **proteína receptora de SRP** (**proteína de acoplamiento** *[docking protein]*) en la membrana del RER se pone en contacto con la SRP y la proteína receptora de ribosomas entra en relación con la subunidad grande del ribosoma, con lo que fija el polisoma a la superficie citosólica del RER. Entonces se suceden de forma casi simultánea los acontecimientos siguientes:

1. Un grupo de proteínas, los **translocadores proteínicos,** se ensamblan y forman un **poro** a través de la bicapa lipídica del RER.
2. El péptido de señal se pone en contacto con la proteína de poro e inicia su translocación (primero el extremo amino) en la cisterna del RER.
3. La SRP es desalojada, vuelve a entrar en el citosol y libera el sitio P en la subunidad ribosómica pequeña. El ribosoma permanece en la superficie del RER.
4. Al reanudarse la traducción, la nueva proteína sigue canalizada en la cisterna del RER.
5. Una enzima unida a la cara luminal de la cisterna del RER, conocida como **peptidasa de señal,** escinde el péptido de señal de la proteína de formación. El péptido de señal se degrada en sus componentes de aminoácido.
6. Como se detalla antes en los pasos 6 a 8 bajo la síntesis de proteínas citosólicas, cuando se llega al codón de parada se ha completado la síntesis de proteínas; las subunidades ribosómicas pequeña y grande se disocian entonces y vuelven a entrar en el citosol para unirse al grupo de subunidades ribosómicas.
7. Las proteínas recién formadas se sulfatan, se pliegan de manera que las proteínas dejan de tener una forma lineal, se glicosilan y experimentan modificaciones postraduccionales adicionales en las cisternas del RER.
8. Las proteínas modificadas salen de la cisterna a través de pequeñas **vesículas de transporte** revestidas con **COP II** (complejo proteínico II, coatómero II) en regiones del RER conocidas como ***retículo endoplasmático de transición*** (**RET** o **TER,** *transitional endoplasmic reticulum*). Son elementos del RER desprovistos de ribosomas (v. la descripción más adelante).

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi actúa en la síntesis de hidratos de carbono y en la modificación y ordenación de las proteínas fabricadas en el RER.

Las proteínas fabricadas, modificadas y empaquetadas en el RER se transportan siguiendo la **vía por defecto u omisión** hasta el aparato de Golgi para su modificación y empaquetamiento postraduccionales. Las proteínas destinadas a permanecer en el RER o dirigirse a un compartimento diferente del aparato de Golgi poseen una señal que las desviará de la vía por defecto u omisión.

El aparato de Golgi está compuesto por una o más series de **cisternas** planas y ligeramente curvas (conocidas como caras) unidas a una membrana, el **apilamiento de Golgi,** que se asemeja a una pila de panes pita que no contactan completamente entre sí (figs. 2.17 a 2.19). La periferia de cada cisterna está dilatada y la bordean vesículas en proceso de fusionarse con o fisionarse de esa cisterna en particular.

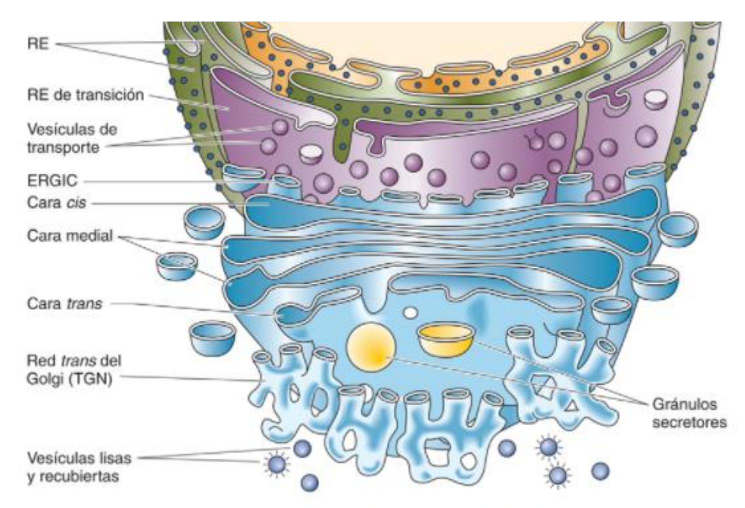


FIG. 2.17 Diagrama esquemático que ilustra el retículo endoplasmático (RE) rugoso y el aparato de Golgi. Las vesículas de transferencia contienen la proteína recién sintetizada y son transportadas a las estructuras tubulovesiculares (VTC), y desde aquí al aparato de Golgi. La proteína es modificada en las diversas caras del aparato de Golgi y entra en la red *trans* del Golgi para el empaquetamiento.

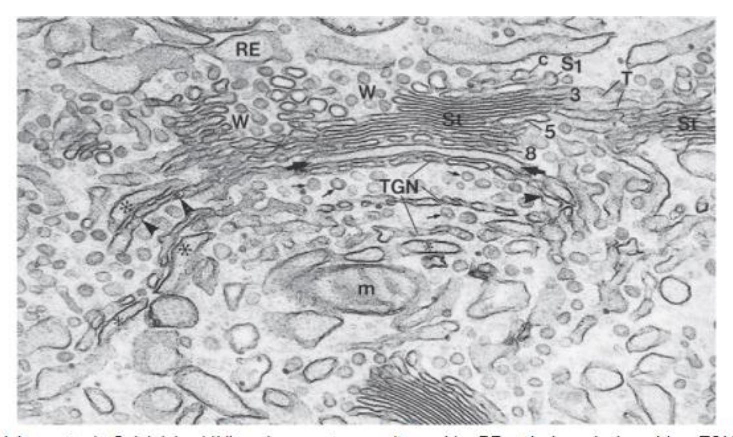


FIG. 2.18 Micrografía electrónica del aparato de Golgi del epidídimo de una rata. m, mitocondria; *RE,* retículo endoplasmático; *TGN,* red *trans* del Golgi; los números representan las cisternas del aparato de Golgi. (Tomado de Hermo L, Green H, Clermont Y. Golgi apparatus of epithelial principal cells of the ependymal initial segment of the rat: Structure, relationship with endoplasmic reticulum, and role in the formation of secretory vesicles. *Anat Rec.* 1991;229:159-176. Copyright © 1991. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

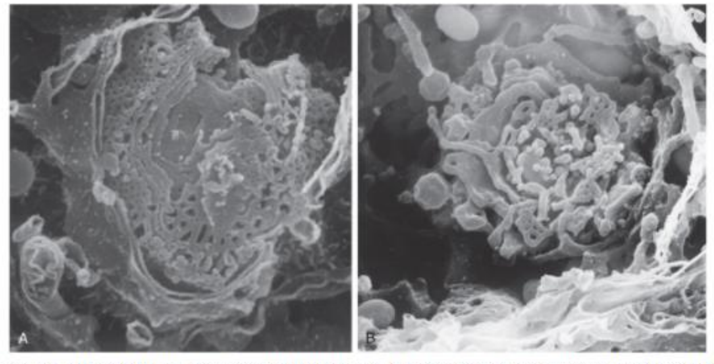


FIG. 2.19 (A) Vista frontal de la red *cis* del Golgi (CGN) en una espermátida de fase 6. La cisterna más *cis* es una red regular de túbulos membranosos anastomosados, recubiertos por el retículo endoplasmático. Bajo la cisterna *cis* del Golgi pueden verse algunas de las cisternas medias que contienen menos poros, aunque más grandes e irregulares. (B) Vista frontal de otra CGN en una espermátida de fase 6. Obsérvese la fenestración en los bordes de las cisternas irregulares *trans* del Golgi. (Tomado de Ho HC, Tang CY, Suarez SS. Three-dimensional structure of the Golgi apparatus in mouse spermatids: a scanning electron microscopic study. *Anat Rec.* 1999;256:189-194. Copyright © 1999. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Cada apilamiento de Golgi tiene tres niveles o agrupamientos de cisternas:

- La cara *cis* (y la red *cis* del Golgi).
- La cara medial (intermedia).
- La cara *trans* (y la red *trans* del Golgi).

La cara *cis* es la más cercana al RER. Tiene forma convexa y se considera que es la cara de entrada, dado que las proteínas de nueva formación procedentes del RER penetran en la cara *cis* antes de que puedan acceder a las otras cisternas del aparato de Golgi. La cara *trans* es de forma cóncava y se considera de salida, ya que la proteína modificada está lista para su empaquetamiento y será enviada desde aquí a su destino.

Existen dos compartimentos de interés adicionales, uno asociado con la cara *cis* y el otro con la *trans*. Entre el RER y la cara *cis* del aparato de Golgi se encuentra un compartimento intermedio de vesículas, denominado **estructuras tubulovesiculares** (**VTC,** *vesicular- tubular clusters*). El segundo compartimento, denominado **red *trans* del Golgi** (**TGN,** *trans Golgi network*), está situado en el lado más distal del aparato de Golgi. Las VTC constituyen una colección de vesículas y túbulos formados a partir de la fusión de **vesículas de transporte** procedentes del **RET.** Estas vesículas de transferencia se originan en el RET y contienen proteínas recién sintetizadas en la superficie y modificadas en el interior de las cisternas del RER.

Las vesículas generadas a partir de las VTC inician su camino y se fusionan con la periferia de la cara *cis* del aparato de Golgi para suministrar así la proteína a este compartimento con vistas a su ulterior modificación. Las proteínas modificadas se transfieren desde la cisterna *cis* a la medial y finalmente a las cisternas *trans* (v. más adelante) por medio de vesículas que germinan y se fusionan con los bordes de ese compartimento en particular (fig. 2.20). A medida que las proteínas pasan a través del aparato de Golgi, se modifican dentro de los apilamientos de Golgi. Las proteínas que forman los núcleos de las moléculas de glicoproteínas se vuelven densamente glicosiladas, mientras que otras proteínas adquieren o pierden fracciones de azúcares.

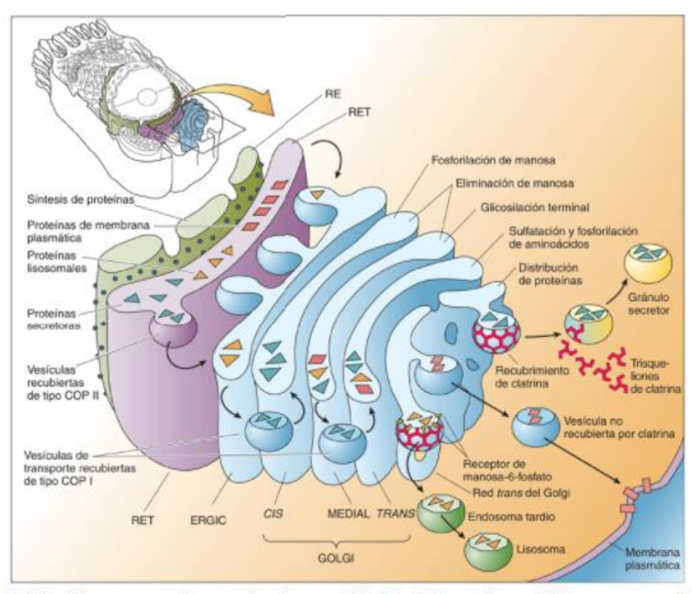


FIG. 2.20 Esquema del aparato de Golgi y del empaquetamiento en la red trans del Golgi. *COP,* coatómero; *VTC,* estructuras tubulovesiculares; *RE,* retículo endoplasmático; *RET,* retículo endoplasmático de transición.

La fosforilación de manosa se produce en la cisterna de cara *cis,* mientras que la eliminación de manosa de determinadas proteínas tiene lugar en los compartimentos *cis* y medial del apilamiento de Golgi. Se añade *N*-acetilglucosamina a la proteína en las cisternas mediales. La adición de ácido siálico (ácido *N*-acetilneuramínico) y galactosa, así como la fosforilación y la sulfatación de aminoácidos, se produce en la cara *trans.*

Vesículas revestidas

La mayoría de las vesículas poseen un recubrimiento de proteínas que las ayuda a llegar a su destino; se utilizan distintos recubrimientos para los diferentes destinos de las proteínas en la célula.

Las vesículas que transportan proteínas **(cargo)** entre los orgánulos y las regiones de orgánulos adquieren una forma de gemación desde el orgánulo y han de marcarse como tales para su destino. El proceso de gemación se ve facilitado por el ensamblaje del recubrimiento proteínico en el lado citosólico del orgánulo. Se conocen cinco tipos de proteínas que desencadenan la formación de vesículas portadoras de cargo: **coatómero I (COP I), coatómero II (COP II), clatrina, retrómero** y **caveolina.** De este modo, existen vesículas recubiertas de COP I, COP II, clatrina, retrómero o caveolina. En el lugar de la futura formación de cada uno de los tipos de vesículas anteriores, los complejos proteicos que forman estas cubiertas se unen a la membrana, se fusionan o extraen la vesícula y recubren su superficie citosólica.

Las vesículas que proceden de los endosomas y que regresan a la red *trans* del Golgi están recubiertas por el complejo retrómero. Las recubiertas con caveolina se encuentran en las células del músculo liso y en las células endoteliales. En las primeras se asocian con la transferencia de calcio (v. cap. 8, «Músculo»); en las segundas, sus funciones se asemejan a las de endocitosis, la transcitosis (v. cap. 11, «Sistema circulatorio») y la señalización celular.

Reconocimiento de la vesícula y de la diana

El movimiento de las vesículas desde la zona de formación hasta su destino final requiere la presencia de moléculas proteicas situadas en la membrana de la vesícula, así como en la membrana diana. Para que las vesículas sean capaces de anclarse a la diana, estas moléculas tienen que reconocerse entre sí. Estas proteínas se conocen como **receptores (v-SNARE) de proteínas de unión a la NSF soluble de la vesícula (SNAP).** Los situados sobre las membranas de la diana se conocen como **t-SNARE.** Dado que hay varios v-SNARES y t-SNARES, solamente se reconocen entre sí si son complementarios. Cuando se reconocen entre sí, la vesícula se ancla a la membrana diana. Para suministrar la carga transportada en la vesícula, es decir, la necesaria fusión de las membranas de la vesícula y de la membrana diana, se necesitan dos moléculas adicionales que son reclutadas del citosol. Estas moléculas son la **proteína de fusión sensible a la N-etilmaleimida** y la **SNAP.** Sin embargo, antes de que los v-SNARE y t-SNARE puedan reconocerse entre sí, deben aproximarse al máximo. Este proceso lo lleva a cabo un grupo grande de GTPasas conocidas como **proteínas Rab (Rab-GTP).** Las proteínas Rab de la vesícula, o **proteínas de atraque (proteínas efectoras Rab)**

localizadas en la membrana diana, ayudan a llevar la vesícula a la membrana diana de manera que los v-SNARE y t-SNARE puedan reconocerse entre sí. El atraque no estará permitido si la proteína de amarre no reconoce a la proteína Rab de la vesícula.

Un caso especial del reconocimiento de la vesícula y la diana solamente ocurre si la carga que se suministra al endosoma tiene que volver a la red *trans* del Golgi. Dichas vesículas, como ya se ha mencionado, están revestidas del **retrómero** y se denominan **vesículas recubiertas de retrómero.** Para que el retrómero pueda acoplarse a la membrana de la vesícula debe haber dos componentes: un **receptor de cargo de la proteína** que puede unirse al retrómero y el fosfolípido **fosfoinosítido,** que también puede unirse al retrómero. Cuando se satisfacen estas dos condiciones, el retrómero recubre la vesícula y puede regresar a la red *trans* del Golgi.

Vesículas asociadas al aparato de Golgi

Las vesículas transportadoras de proteínas recién sintetizadas llegan al aparato de Golgi desde el RET y las depositan en las cisternas del Golgi para su modificación, empaquetamiento y distribución en toda la célula.

Las vesículas de transporte que salen del RET están siempre recubiertas con COP II hasta que llegan a las VTC, donde se desprenden de su recubrimiento COP II, el cual se recicla. Según la mayoría de los investigadores, las vesículas que surgen de las VTC para transportar el cargo a la red *cis* del Golgi están recubiertas por COP I, como todas las demás vesículas provenientes de la cara media y dirigidas a la cara *trans* y a la red *trans* del Golgi. Sin embargo, la mayoría de las vesículas que surgen de la red *trans* del Golgi están recubiertas por **clatrina.** El mecanismo de transporte se asemeja a un sistema de control de calidad, en el que, si las proteínas residentes en el RER (o el RET) se empaquetan en las vesículas y, a modo de «polizones», llegan a las VTC, son devueltas al RER mediante **vesículas recubiertas por COP I.** Este fenómeno se denomina ***transporte retrógrado,*** para diferenciarlo del **transporte anterógrado** que acabamos de describir.

Ordenación en la red *trans* del Golgi

La TGN es responsable de la ordenación de las proteínas hacia sus respectivos destinos por las que llegan a la membrana plasmática, los gránulos de secreción o los lisosomas.

El cargo que sale de la TGN se confina en vesículas que pueden encargarse de alguna de las siguientes tareas (v. fig. 2.20):

- Insertarse en la membrana plasmática como proteínas y lípidos de membrana.
- Fusionarse con la membrana plasmática de tal manera que la proteína que transportan sea liberada *inmediatamente* en el espacio extracelular.
- Congregarse en el citoplasma cerca de la membrana plasmática apical en forma de **gránulos o vesículas de secreción** y, después de una señal determinada, fusionarse con la membrana plasmática para la *posible* liberación de la proteína fuera de la célula.
- Fusionarse con los **endosomas tardíos** (v. más adelante) para liberar su contenido en dicho orgánulo, que a continuación se convierte en un lisosoma.

Los tres primeros procesos se conocen como **exocitosis,** dado que el material sale del citoplasma. Ni la liberación inmediata en el espacio extracelular ni la inserción en la membrana plasmática necesitan un proceso regulador; así pues, se dice que los dos procesos siguen la **vía secretora constitutiva (por defecto).** En cambio, las rutas hacia los lisosomas y a las vesículas secretoras reciben el nombre de **vía secretora regulada.**

Transporte de proteínas lisosomales

El proceso de ordenación comienza con la fosforilación de residuos de manosa de las proteínas lisosomales (hidrolasas lisosomales) en la cisterna *cis* del apilamiento de Golgi. Cuando estas proteínas llegan a la red *trans* del Golgi, su **manosa-6-fosfato (M6P)** se reconoce como una señal, y se unen con los **receptores de manosa-6-fosfato,** proteínas transmembrana de la membrana de la TGN.

Se forma una pequeña cavidad con la ayuda de **trisqueliones de clatrina,** unos complejos proteínicos compuestos por tres cadenas pesadas y tres ligeras integrantes de una estructura de tres brazos que irradian desde un punto central (fig. 2.21; v. fig. 2.20). Los trisqueliones se autoensamblan y recubren la cara citoplásmica de la TGN rica en receptores de M6P a los que se une el M6P. Al hacerse más profunda, la cavidad perfora la TGN y forma una **vesícula recubierta de clatrina.** El recubrimiento, también referido como **cesta de clatrina,** está integrado por 36 moléculas de trisqueliones que revisten la vesícula por completo.

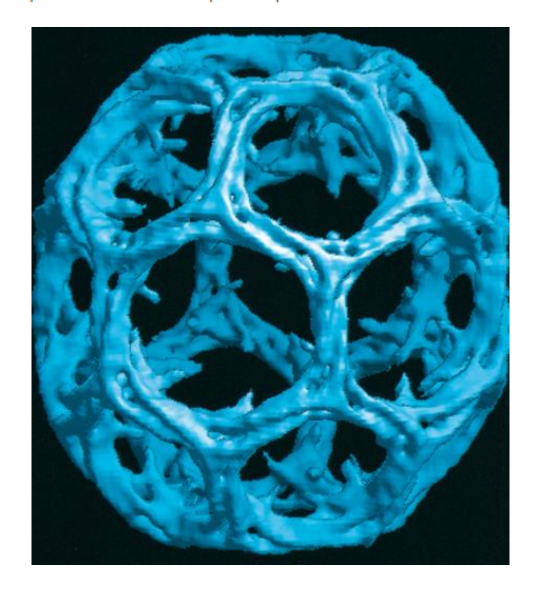


FIG. 2.21 Mapa de la cubierta de clatrina con una resolución de 21 Å. Para facilitar una visión clara del recorrido de las patas de los trisqueliones se ha eliminado del mapa el dominio aminoterminal y la mayor parte del enlazador *(linker)*. (Tomado de Smith CJ, Grigorieff N, Pearse BM. Clathrin coats at 21 Å resolution: a cellular assembly designed to recycle multiple membrane receptors. *Embo J.* 1998;17:4943-4953. Reproducido con autorización de Oxford University Press.)

La vesícula recubierta de clatrina pierde rápidamente su recubrimiento, que, a diferencia de la formación de la cesta de clatrina, es un proceso que necesita energía. La vesícula no recubierta llega al endosoma tardío, se fusiona con él y libera su contenido (los endosomas se describen más adelante).

Dado que los recubrimientos de clatrina se utilizan para otros muchos tipos de vesículas, un complejo proteínico intermedio, conocido como **adaptador (complejo de adaptina)** e integrado por cuatro de los seis tipos de la **adaptina** de proteínas, se interpone entre la cara citoplásmica de la molécula receptora y la clatrina. Existen muchos tipos diferentes de adaptadores, cada uno de ellos con un sitio de unión para un receptor en particular, además de un punto de unión para la clatrina.

Transporte regulado de proteínas secretoras

Las **proteínas** que se liberarán en el espacio extracelular de una manera discontinua requieren también la formación de vesículas recubiertas con clatrina. Aunque no se conoce la señal para dicha formación, se cree que el mecanismo es similar al de las proteínas lisosomales.

A diferencia de las vesículas que transportan enzimas lisosomales, los gránulos secretores son bastante grandes y llevan muchas más proteínas que los receptores presentes en la superficie vesicular. Por otra parte, el contenido de estos gránulos secretores se condensa con el tiempo a consecuencia de la pérdida de líquido (v. figs. 2.6 y 2.20). Durante este proceso de concentración creciente, las vesículas se refieren frecuentemente como **vesículas de condensación.** Por otra parte, los gránulos secretores de células polarizadas permanecen localizados en una región determinada de la célula. Se mantienen como estructuras de gránulos que, como reacción a una señal en particular (p. ej., neurotransmisor u hormona), se fusionan con la membrana plasmática para liberar su contenido en el espacio extracelular (fig. 2.22).

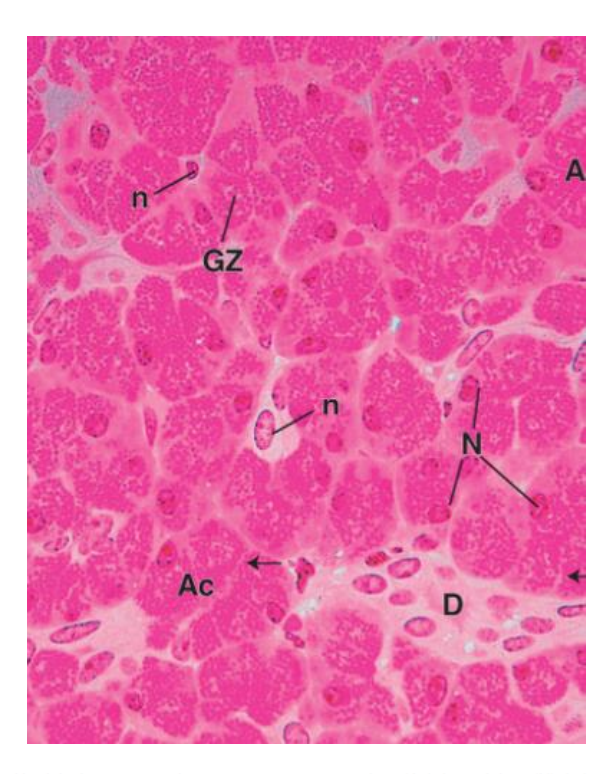


FIG. 2.22 Esta micrografía de gran ampliación del páncreas exocrino muestra numerosos acinos (Ac). Los núcleos (N) de las células acinares se localizan en la zona basal, mientras que el núcleo (n) de la célula centroacinar se localiza en la zona media del acino. Las células centroacinares forman la parte más pequeña del sistema de conductos excretores del páncreas exocrino. Obsérvese que el citoplasma está lleno de pequeños gránulos secretores de color rosado-rojizo, conocidos como gránulos de zimógeno (GZ). La *flecha* indica la unión de dos células acinares. D, conducto intercalado (×540).

Transporte a lo largo de la vía constitutiva

Todas las vesículas que intervienen en el transporte no selectivo, como las que transitan entre el RER y la red *cis* del Golgi o entre las cisternas del apilamiento de Golgi o las que utilizan la vía constitutiva entre la TGN y la membrana plasmática, necesitan también una vesícula recubierta (v. fig. 2.20). No obstante, como se indica anteriormente, el recubrimiento está compuesto por coatómero en lugar de clatrina.

Las vesículas derivadas de la TGN son transportadas a lo largo de los microtúbulos mediante el empleo de la proteína motora **cinesina** y su complejo proteínico. De todos modos, estas vesículas usan también una vía alternativa sobre filamentos de actina, la cual es tal vez su ruta primaria de transporte. El motor que impulsa estas vesículas es la miosina II. Se cree que la miosina II es reclutada hasta el lugar de la formación de vesículas en la TGN conjuntamente o justo después del reclutamiento de los trisqueliones de clatrina.

Concepto alternativo del aparato de Golgi

Un concepto alternativo del aparato de Golgi propone la maduración de las cisternas en lugar del transporte vesicular anterógrado.

Las dos teorías predominantes del **transporte vesicular anterógrado** (ya descrito) y la **maduración de las cisternas** son mutuamente incompatibles; aún así, existen amplias evidencias en favor de cada una de ellas. La hipótesis de maduración de las cisternas apunta a que, en vez de que el cargo sea transportado mediante vesículas a través de las diversas regiones del aparato de Golgi, permanece estático, y los distintos sistemas enzimáticos del aparato de Golgi son transportados de una forma retrógrada y secuencialmente correcta, de manera que la cisterna sedentaria madura anterógradamente en cisternas posteriores.

A primera vista, la teoría de maduración de las cisternas puede parecer incierta; no obstante, puede ilustrarse con un fenómeno observado comúnmente. Si uno se sienta en un tren detenido y mira a otro tren parado en la vía contigua, cuando uno de los trenes empieza a moverse al principio es difícil determinar qué locomotora ha arrancado: sin una ayuda visual externa no es posible llegar a una conclusión razonable. Aunque el estado actual de la investigación no permite determinar cuál de las dos teorías es la correcta, la mayoría de los textos de histología y biología celular se inclinan por la del transporte vesicular anterógrado.

Endocitosis, endosomas y lisosomas

La endocitosis, los endosomas y los lisosomas participan en la ingestión, secuestro y degradación de sustancias internalizadas desde el espacio extracelular.

El proceso por el cual una célula incorpora macromoléculas, material en forma de partículas y otras sustancias del espacio extracelular se conoce como **endocitosis.** El material endocitado es engullido por una vesícula adaptada a su volumen. Si la vesícula es grande (>250 nm de diámetro), el proceso se denomina **fagocitosis** (ingestión de células) y la vesícula es un **fagosoma.** Cuando la vesícula es pequeña (<150 nm de diámetro), el tipo de endocitosis recibe el nombre de ***pinocitosis*** (ingestión líquida celular) y la vesícula se llama **pinocítica.**

Mecanismos de endocitosis

La endocitosis se divide en dos categorías: fagocitosis y pinocitosis.

Fagocitosis

El proceso de absorción de partículas grandes, como microorganismos, fragmentos celulares y células (p. ej., eritrocitos muertos), suele ser realizado por células especializadas denominadas ***fagocitos.*** Las más comunes de entre ellas son los leucocitos, los **neutrófilos** y los **monocitos.** Cuando los monocitos abandonan el torrente sanguíneo y entran en el dominio del tejido conjuntivo para llevar a cabo su tarea de fagocitosis, pasan a ser conocidos como **macrófagos.**

Los fagocitos pueden internalizar partículas, dado que poseen receptores capaces de reconocer determinados rasgos superficiales del material que absorben. Dos de las mejor conocidas de estas características superficiales proceden del estudio de la inmunología y son las **regiones constantes (Fc)** de anticuerpos y una serie de proteínas que transportan sangre denominadas **complemento.** Dado que la región variable del anticuerpo se une a la superficie de un microorganismo, la región Fc se proyecta hacia el exterior desde su superficie.

Macrófagos y neutrófilos poseen receptores Fc que se unen a las regiones Fc del anticuerpo por contacto. Esta relación actúa como una señal para que la célula extienda sus pseudópodos, rodee al microorganismo y lo absorba para formar un **fagosoma.** El complemento en la superficie del microorganismo ayuda probablemente a la fagocitosis de un modo semejante, ya que los macrófagos también poseen receptores de complemento en la superficie. La interacción entre el complemento y su receptor activa supuestamente la célula para que forme pseudópodos y absorba al microorganismo invasor.

Correlaciones clínicas

Se sabe que los **macrófagos,** miembros del sistema inmunitario del organismo, tienen la capacidad de inducir inflamación, un proceso por el que el cuerpo combate las infecciones bacterianas y/o víricas. Sin embargo, hay ocasiones en las que el cuerpo inicia una reacción inflamatoria en ausencia de agentes infecciosos. Esto sucede en las **enfermedades autoinmunitarias,** como el síndrome intestinal inflamatorio y la artritis. Recientemente se ha descubierto que los macrófagos no solo pueden iniciar el proceso inflamatorio, sino también retrasarlo, convirtiendo la glucosa en ácido itacónico, el cual bloquea factores que desencadenan el proceso inflamatorio. Esta faceta investigadora puede conducir al descubrimiento de nuevos antiinflamatorios no esteroideos.

Pinocitosis

Dado que la mayoría de las células exportan sustancias al espacio extracelular, se añaden continuamente a las membranas de vesículas que transportan dichas sustancias desde de la TGN a la membrana plasmática. Para mantener su forma y su tamaño, estas células deben eliminar ininterrumpidamente la membrana sobrante y devolverla para su reciclaje. El ciclo de reorganización de las membranas durante la exocitosis y la endocitosis recibe el nombre de **tráfico de membrana,** para denotar el movimiento de membranas hacia y desde los diversos compartimentos de la célula. En la mayoría de las células, la pinocitosis es el proceso de transporte más activo y contribuye en gran medida a la recaptura de las membranas (fig. 2.23).

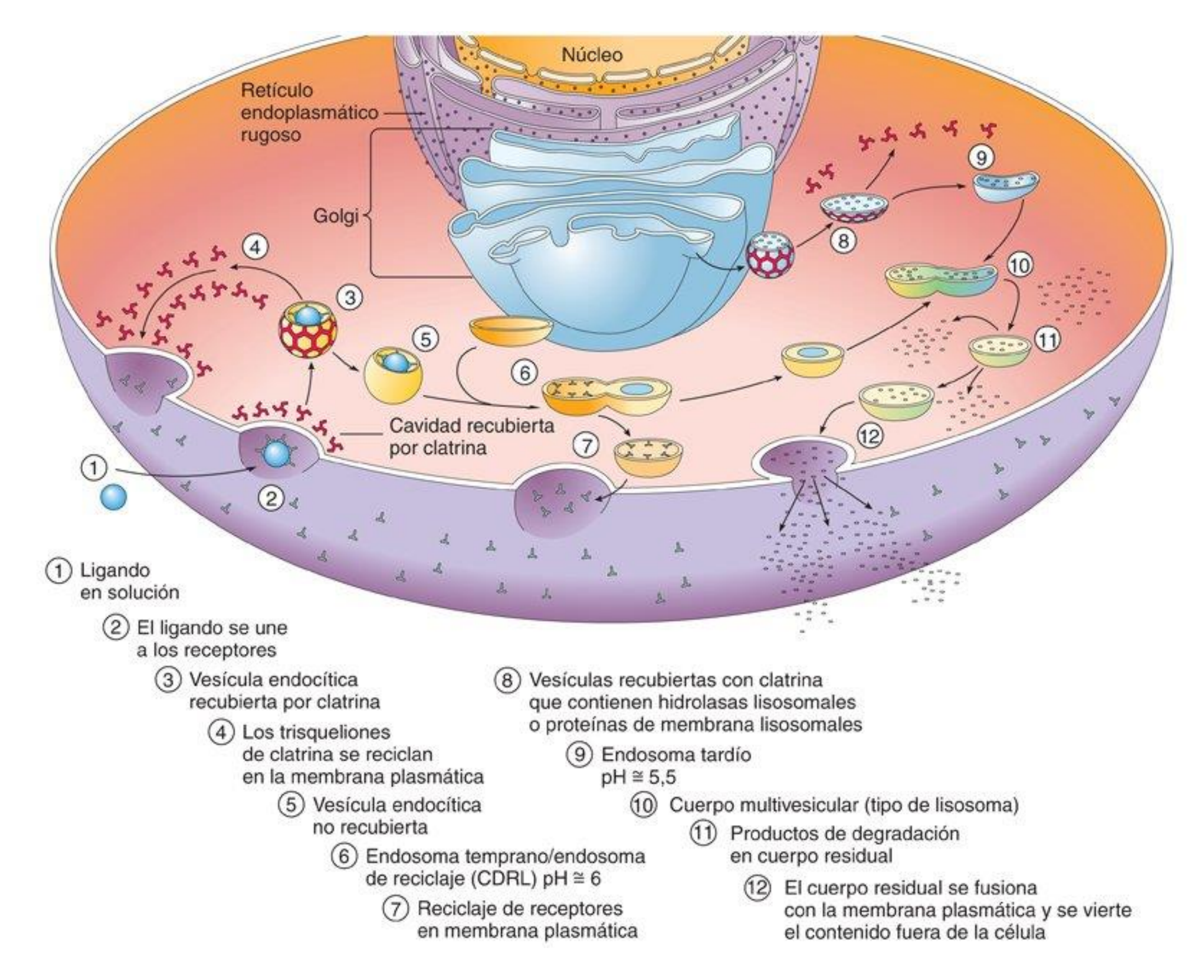


FIG. 2.23 Diagrama esquemático que ilustra las vías endosomales. *CDRL*, compartimento para desacoplamiento del receptor y el ligando.

Endocitosis mediada por receptores

Numerosas células se especializan en la pinocitosis de varios tipos de macromoléculas. La forma más eficiente de capturar estas sustancias depende de la presencia de proteínas receptoras **(receptores de cargo)** en la membrana plasmática. Los receptores de cargo son proteínas transmembrana que se asocian con la macromolécula **(ligando)** de forma extracelular y con un **recubrimiento de clatrina** a escala intracelular (v. fig. 2.20).

La conjunción de trisqueliones de clatrina por debajo de los receptores de cargo impulsa la membrana plasmática para formar un recubrimiento de la cavidad recubierta con clatrina (figs. 2.24 y 2.25); esta termina por convertirse en una **vesícula pinocítica,** la cual contiene el ligando como una gotita de líquido que gotea desde una superficie. Con el fin de liberar esta vesícula pinocítica, varias moléculas de **dinamina,** una GTPasa, rodean el cuello constreñido de la vesícula, perforan su cuello cerrado y la liberan en el citoplasma. Esta vía, que recibe el nombre de **endocitosis mediada por receptores,** hace posible que la célula incremente la concentración del ligando (p. ej., lipoproteína de baja densidad) en la vesícula pinocítica.

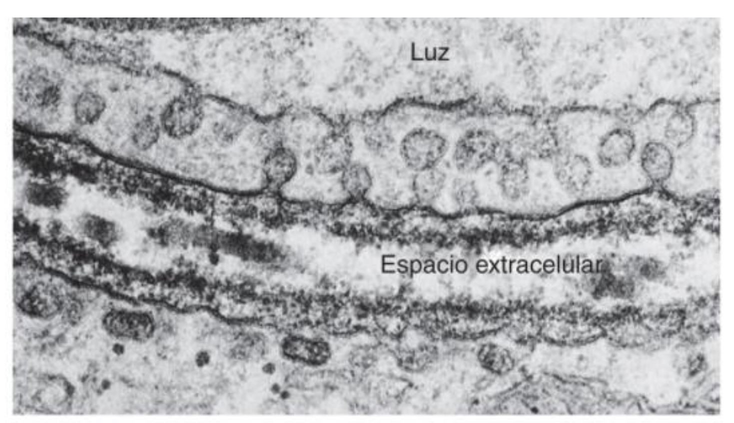


FIG. 2.24 Micrografía electrónica de la endocitosis en un capilar. (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

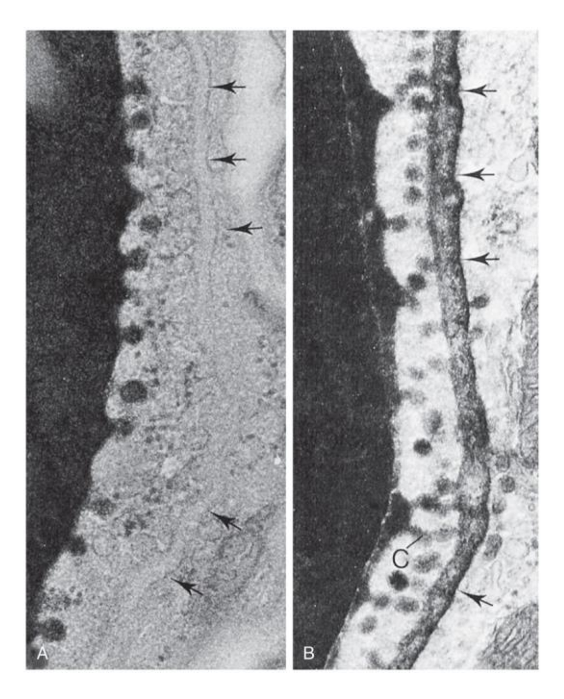


FIG. 2.25 Microscopia electrónica del transporte de la microperoxidasa, una molécula trazadora, por la célula endotelial de un capilar (×35.840). (A) La luz del capilar se rellena con el trazador; obsérvense la captación de vesículas pinocíticas en la cara luminal y la ausencia de trazador en el espacio extracelular *(flechas)*. (B) Un minuto más tarde, el trazador ha sido transportado por la célula endotelial y secretado por exocitosis al espacio extracelular del tejido conjuntivo *(flechas)*. La letra C indica una región de vesículas fusionadas, que forma un canal temporal entre la luz del capilar y el espacio extracelular. (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

Una vesícula pinocítica típica puede tener hasta 1.000 receptores de cargo de varios tipos, susceptibles de unirse a diferentes macromoléculas. Cada receptor de cargo está ligado a su propia **adaptina,** la proteína con un sitio de unión para el lado citoplásmico del receptor y otro para el trisquelión de clatrina.

Endosomas

Los endosomas se dividen en dos compartimentos: endosomas tempranos, cerca de la periferia de la célula, y endosomas tardíos, en posición más profunda dentro del citoplasma.

Poco después de su formación, las vesículas pinocíticas pierden su recubrimiento de clatrina y se fusionan con los **endosomas tempranos** (figs. 2.23 y 2.26), un sistema de vesículas y túbulos situado cerca de la membrana plasmática. Si se necesita degradación de todo el contenido de la vesícula pinocítica, el material del endosoma temprano es transferido a un **endosoma tardío.** Este conjunto similar de túbulos y vesículas, situado más en profundidad en el citoplasma cerca del aparato de Golgi, ayuda a preparar su contenido para una posible destrucción por lisosomas.

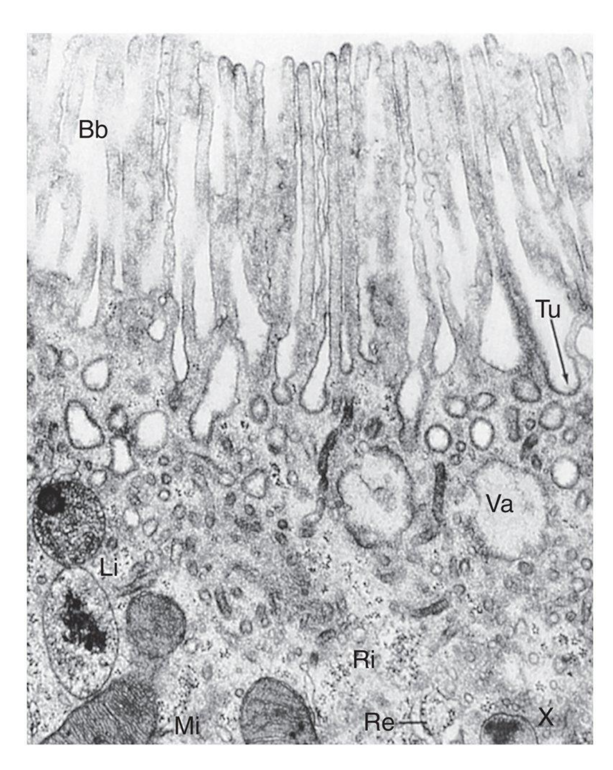


FIG. 2.26 Vesículas endocíticas (Tu) de la célula del túbulo proximal de la corteza renal. Puede apreciarse la presencia de microvellosidades (Bb), lisosoma (Li), mitocondrias (Mi), retículo endoplasmático rugoso (Re), ribosomas (Ri) libres y, posiblemente, endosomas tempranos (Va) (×25.000). (Tomado de Rhodin JAG. *An Atlas of Ultrastructure*. Philadelphia: WB Saunders; 1963.)

Los endosomas tempranos y tardíos constituyen colectivamente el **compartimento endosomal.** Las membranas de todos los endosomas contienen bombas de H^+ ligadas a ATP que acidifican el interior de los endosomas mediante el bombeo activo de iones H^+ en el interior del endosoma, de manera que el endosoma temprano tiene un pH de 6 y el tardío de 5,5.

El material que entra en el endosoma temprano puede recuperarse de este compartimento y devolverse a su localización anterior, como sucede con los receptores de cargo que es preciso reciclar. Cuando una vesícula pinocítica se fusiona con el endosoma temprano, el entorno ácido provoca un desacoplamiento del ligando con respecto a su molécula receptora. El ligando permanece dentro de la luz del endosoma temprano, mientras que las moléculas receptoras (p. ej., receptores de lipoproteínas de baja densidad) son devueltas a la membrana plasmática en la que se originaron, o bien a la membrana plasmática de otra región de la célula, en un proceso conocido como **transcitosis.** Algunos autores se refieren a este tipo de endosoma temprano como **CDRL** (compartimento para desacoplar el receptor y el ligando; CURL, ***c****ompartment* ***u****ncoupling of* ***r****eceptor and* ***l****igand*) o, más recientemente, como un **endosoma de reciclaje** (v. figs. 2.23 y 2.26).

Tras unos 10 a 15 min después de entrar en el endosoma temprano, el ligando es transferido a un endosoma tardío (como en el caso de una lipoproteína de baja densidad) o bien es empaquetado para su devolución a la membrana plasmática, donde se libera (p. ej., transferrina) en el espacio extracelular. En ocasiones, el receptor y el ligando (p. ej., factor de crecimiento epidérmico y su receptor) son transferidos al endosoma tardío, y después a un lisosoma, para su posterior degradación.

El transporte entre endosomas tempranos y tardíos no está bien establecido. Algunos autores señalan que los endosomas tempranos migran a lo largo de las vías de microtúbulos a una localización más profunda dentro de la célula y se convierten en endosomas tardíos. Otros postulan que los endosomas tempranos y tardíos son dos compartimentos separados y que unas **vesículas portadoras de endosomas** específicas llevan el material de los primeros a los segundos. Según se cree, se trata de grandes vesículas que contienen numerosas vesículas pequeñas que se han registrado como **cuerpos multivesiculares** en micrografías electrónicas. Ambas teorías reconocen la presencia de un sistema de microtúbulos a lo largo de los cuales el endosoma temprano o la vesícula portadora de endosomas marcan su camino hacia el endosoma tardío.

Lisosomas

Los lisosomas tienen un pH ácido de aproximadamente 5,0 y contienen enzimas hidrolíticas.

El contenido de los endosomas tardíos es suministrado para su digestión enzimática en las luces de orgánulos especializados conocidos como **lisosomas** (figs. 2.26 y 2.27). Cada lisosoma tiene una forma redonda o polimorfa. Con un diámetro medio de 0,3 a 0,8 µm, contiene al menos 40 tipos de **hidrolasas ácidas** diferentes, como las sulfatasas, las proteasas, las nucleasas, las lipasas y las glicosidasas, entre otras. Como todas estas enzimas necesitan un entorno ácido para un funcionamiento óptimo, las membranas lisosomales poseen bombas de protones que transportan activamente iones H^+ en el lisosoma; así mantienen un pH en la luz de 5, aproximadamente.

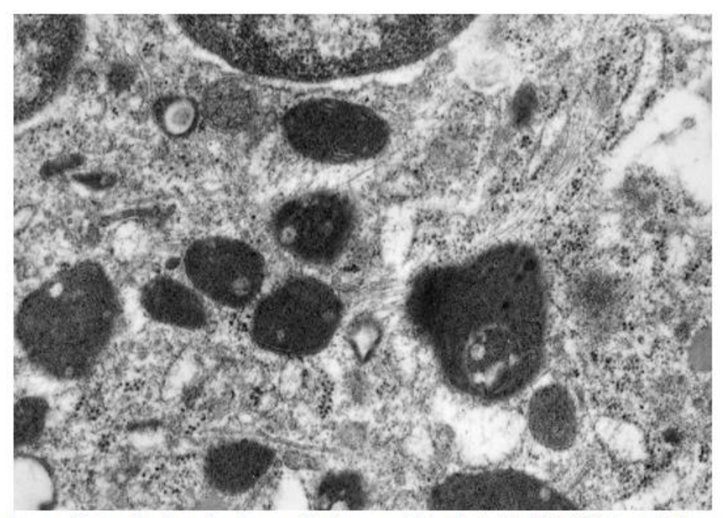


FIG. 2.27 Lisosomas procedentes de macrófagos alveolares de rata en cultivo (×45.000). (Tomado de Sakai M, Araki N, Ogawa K. Lysosomal movements during heterophagy and autophagy: With special reference to nematolysosome and wrapping lysosome. *J Electron Microsc Tech*. 1989;12:101-131. Copyright © 1989. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Formación de lisosomas

Los lisosomas reciben de la TGN sus enzimas hidrolíticas y sus membranas, que, no obstante, llegan en vesículas diferentes. Aunque estos dos tipos de vesículas poseen un recubrimiento de clatrina, ya que perforan la TGN, este recubrimiento se pierde poco después de su formación. Entonces, las vesículas no recubiertas se fusionan con endosomas tardíos.

Las vesículas que transportan enzimas lisosomales cuentan con **receptores de manosa-6-fosfato,** a los que se unen. En el entorno ácido del endosoma tardío, las enzimas lisosomales se disocian de sus receptores, su residuo de manosa se desfosforila y los receptores son reciclados y devueltos a la TGN. Debe comprenderse que las hidrolasas lisosomales desfosforiladas pueden no unirse ya a los receptores de manosa-6-fosfato y permanecer, por tanto, en el endosoma tardío (v. figs. 2.20 y 2.23). Así pues, tanto las proenzimas como las proteínas de membranas lisosomales están presentes en los endosomas tardíos.

Cuando el endosoma tardío contiene componentes enzimáticos y de membrana, algunos autores sostienen que se fusiona con un lisosoma. Sin embargo, otros indican que madura para convertirse en un lisosoma.

Transporte de sustancias a los lisosomas

Las sustancias que se degradarán en los lisosomas llegan a estos orgánulos en tres formas posibles, a través de fagosomas, vesículas pinocíticas o autofagosomas (v. fig. 2.23).

El material fagocitado (o pinocitado), contenido en los **fagosomas (o vesículas pinocíticas),** se desplaza hacia el interior de la célula y puede unirse a un lisosoma o a un endosoma tardío. Las enzimas hidrolíticas digieren la mayor parte del contenido del fagosoma (o la vesícula pinocítica), especialmente los componentes de proteínas e hidratos de carbono. Sin embargo, los lípidos son más resistentes a la digestión completa y permanecen confinados en el lisosoma consumido, que ahora se refiere como **cuerpo residual.**

Los orgánulos senescentes, como las mitocondrias y los orgánulos que la célula ya no necesita, deben degradarse. Los orgánulos en cuestión son rodeados por elementos del retículo endoplasmático y confinados en vesículas que se conocen por **autofagosomas.** Estas estructuras se fusionan con endosomas tardíos o con lisosomas y comparten el mismo destino que el fagosoma.

Correlaciones clínicas

Trastornos de almacenamiento lisosomal

Algunas personas con carencias enzimáticas hereditarias no pueden degradar completamente diversas macromoléculas en subproductos solubles. Al acumularse los productos intermedios insolubles de estas sustancias en el interior de los lisosomas, el tamaño de estos lisosomas aumenta de tal manera que interfiere en la funcionalidad de las células (tabla 2.2).

Probablemente la más conocida de estas afecciones es la **enfermedad de Tay-Sachs,** que aparece sobre todo en niños de ascendencia judía del nordeste de Europa y en algunas personas en Luisiana de origen cajún. Estos niños carecen de la enzima hexosaminidasa y no pueden catabolizar los gangliósidos GM_2. Aunque la mayoría de sus células acumulan el gangliósido GM_2 en los lisosomas, los problemas se producen principalmente en las neuronas del sistema nervioso central y periférico. Los lisosomas de estas células crecen hasta tal punto que interfieren en el funcionamiento neuronal y terminan por provocar en los niños afectados un estado vegetativo en el primero o los primeros 2 años de vida; normalmente los afectados mueren en el tercer año.

Modificada de Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992.

Tabla 2.2

Principales enfermedades de almacenamiento lisosomal

Tipo de enfermedad	Nombre de la enfermedad	Carencia de enzimas	Acumulación de metabolitos
Glucogenosis	Enfermedad de Pompe (tipo II)	Glucosidasa lisosomal	Glucógeno
Esfingolipidosis	Gangliosidosis GM_1	Gangliósido GM_1, β-galactosidasa	Gangliósido GM_1; oligosacáridos que contienen galactosa
Esfingolipidosis	Gangliosidosis GM_2 (enfermedad de Tay-Sachs)	Hexosaminidasa A	Gangliósido GM_2
Esfingolipidosis	Gangliosidosis GM_2 (enfermedad de Gaucher)	Glicocerebrosidasa	Glicocerebrósido
Esfingolipidosis	Gangliosidosis GM_2 (enfermedad de Neimann-Pick)	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Mucopolisacaridosis	MPS I H (Hurler)	α-L-iduronidasa	Heparán-sulfato y dermatán-sulfato
Mucopolisacaridosis	MPS II (Hunter)	L-iduronosulfato sulfatasa	Heparán-sulfato y dermatán-sulfato
Glicoproteinosis		Enzimas que degradan las cadenas laterales de polisacáridos de glicoproteínas	Varios, según la enzima

Peroxisomas

Los peroxisomas son orgánulos autorreplicantes que contienen enzimas oxidativas.

Los **peroxisomas (microcuerpos)** son orgánulos de forma esférica u oval y tamaño pequeño (0,2 a 1 µm de diámetro) que contienen más de 40 enzimas oxidativas, especialmente **urato oxidasa, catalasa** y **D-aminoácido oxidasa** (fig. 2.28). Están presentes en casi todas las células animales e intervienen en el catabolismo de ácidos grasos de cadena larga **(oxidación β)** para formar **acetil-coenzima A (CoA)** dando lugar a plasmalógeno (el fosfolípido principal de la mielina) y **peróxido de hidrógeno (H_2O_2)** mediante la combinación del hidrógeno procedente del ácido graso con el oxígeno molecular. La acetil-CoA es utilizada por la célula para sus propias necesidades metabólicas o bien se exporta al espacio extracelular para su uso por las células vecinas. El peróxido de hidrógeno desintoxica varios agentes perjudiciales (p. ej., etanol) y destruye microorganismos. El exceso de esta sustancia se degrada en el agua y en oxígeno molecular por acción de la enzima **catalasa.**

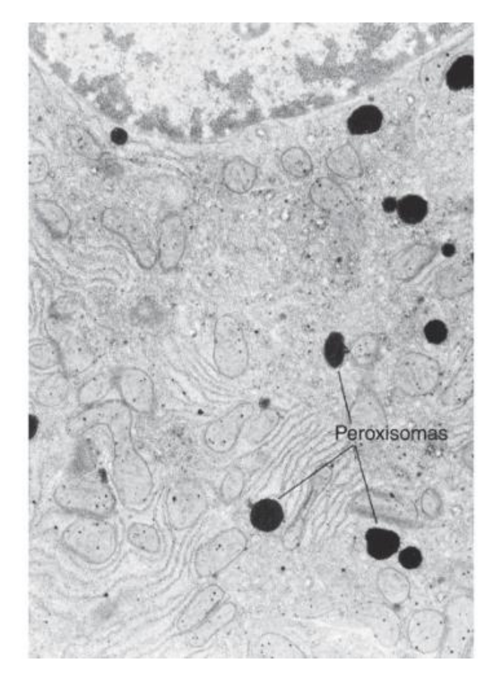


FIG. 2.28 Peroxisomas en hepatocitos (×10.700). Las células se trataron con 3',3'-diaminobencidina y tetróxido de osmio para dar un producto de reacción negro originado por la enzima catalasa presente en los peroxisomas. (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells.* Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

Las proteínas destinadas a peroxisomas no se fabrican en el RER, sino en el citosol, y son transportadas a los peroxisomas por dos señales específicas de direccionamiento que encaminan la proteína desde el citosol al peroxisoma, donde reconocen los receptores de importación ligados a membranas específicos de esa señal de direccionamiento. Sin embargo, algunas proteínas de membranas peroxisomales pueden fabricarse y dirigirse a los peroxisomas por medio del RER. Los peroxisomas tienen una vida media de 1 semana y, al igual que las mitocondrias, aumentan de tamaño y experimentan una fisión para formar nuevos peroxisomas. A diferencia de las mitocondrias, los peroxisomas no poseen su propio material genético.

Proteasomas

Los proteasomas son pequeños orgánulos formados por complejos proteínicos que se encargan de la proteólisis de proteínas malformadas y marcadas con ubicuitina.

La población proteínica de una célula se encuentra en flujo constante como consecuencia de las acciones permanentes de síntesis, exportación y degradación de estas macromoléculas. Con frecuencia las proteínas, como las que actúan en la regulación metabólica, deben degradarse para asegurar que la respuesta metabólica a un estímulo individual no se prolonga. Por otra parte, las proteínas que se han desnaturalizado o han sufrido daños o malformaciones deben ser eliminadas. Además, es preciso romper las proteínas antigénicas que se han endocitado por las células presentadoras de antígenos en pequeños fragmentos polipeptídicos **(epítopos),** de manera que puedan presentarse a los linfocitos T para su reconocimiento y para desencadenar una respuesta inmunitaria.

El proceso de proteólisis citosólica está controlado minuciosamente por la célula y necesita que se identifique la proteína como un posible candidato para su degradación. Este reconocimiento lo aporta la **ubicuitinación,** proceso en virtud del cual varias moléculas de ubicuitina (cadenas largas de polipéptidos de 76 aminoácidos) se unen a un residuo de lisina de la proteína candidata para formar una **proteína poliubicuitinada.** Una vez que se identifica de esta manera la proteína diana, esta es degradada por los **proteasomas,** complejos proteínicos de múltiples subunidades que tienen una masa molecular superior a 2 millones de Da. Para que sea posible la entrada de la proteína en el proteasoma (**translocación** en el proteasoma), es preciso que las moléculas de ubicuitina se liberen de la proteína, y que esta se despliegue. Las moléculas de ubicuitina liberadas vuelven a entrar en la reserva citosólica. Este mecanismo de ubicuitinación necesita lo siguiente:

- La cooperación de una serie de enzimas, entre ellas la **enzima de activación de ubicuitina (E1),** que activa a la ubicuitina.
- Una familia de **enzimas de conjugación de ubicuitina (E2)** que se unen a la proteína candidata.
- Una serie de **ubicuitina ligasas (E3),** cada una de las cuales reconoce una o varias proteínas candidatas y unen la molécula de ubicuitina a la proteína.

La ubicuitinación, o liberación de ubicuitina desde la proteína candidata, y el mecanismo de degradación de proteínas por el proteasoma son procesos que necesitan energía. Por término medio, una célula puede tener hasta 30.000 proteasomas y cada proteasoma se asemeja a un barril de 15 nm de altura por 12 nm de anchura con una luz central de diámetro comprendido entre 1,3 y 5,3 nm. Las partes superior e inferior del barril poseen una **partícula reguladora** que limita la entrada y la salida del proteasoma, mientras que el grueso de este recibe el nombre de **partícula central.** Dos pares de subunidades constituyen la partícula central, las unidades α que forman las partes superior e inferior de dicha partícula, cada una de las cuales se une a las partículas reguladoras, y las unidades β que conforman la mayor parte de la partícula central. En las regiones internas de las unidades β se digieren las proteínas suministradas al proteasoma, en pequeños polipéptidos de longitud comprendida entre 7 y 8 aminoácidos.

Debe observarse que la ubicuitinación puede omitirse en circunstancias excepcionales cuando la célula experimenta condiciones de estrés intenso; con altos grados de estrés, los proteasomas degradarán ciertas proteínas en ausencia de ubicuitinación.

Mitocondrias

Las mitocondrias poseen su propio ADN y realizan fosforilación oxidativa y síntesis de lípidos.

Las **mitocondrias** son orgánulos flexibles en forma de bastón, con un diámetro aproximado de 0,5 a 1 µm y una longitud a veces de hasta 7 µm. La mayoría de las células animales poseen un gran número de mitocondrias (hasta 2.000 en cada hepatocito), dado que, mediante la **fosforilación oxidativa,** producen **ATP,** una forma estable de almacenamiento de energía que puede ser utilizada por la célula para sus diversas actividades con requisitos energéticos.

Cada mitocondria cuenta con una **membrana externa** lisa y una **membrana interna** plegada (fig. 2.29; v. fig. 2.6). Los pliegues de la membrana interna, denominados **crestas,** incrementan enormemente el área superficial de esa membrana. El número de crestas presentes en una mitocondria está relacionado directamente con las necesidades de energía de la célula; así pues, la mitocondria de una célula del músculo cardíaco tiene más crestas que la de un osteocito. El estrecho espacio (10-20 nm de anchura) entre las membranas interna y externa recibe el nombre de **espacio intermembrana,** mientras que la región más grande delimitada por la membrana interna se denomina **espacio de matriz (espacio intercrestal).**

El contenido de estos dos espacios muestra algunas diferencias que se analizan más adelante.

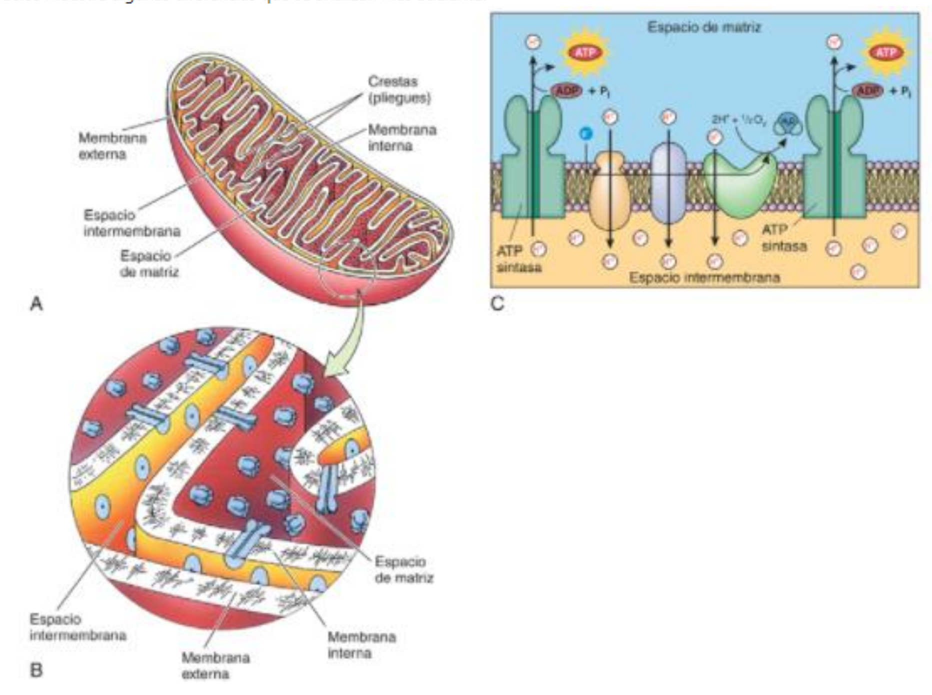


FIG. 2.29 Diagramas que ilustran la estructura y la función de las mitocondrias. (A) Mitocondria seccionada longitudinalmente para mostrar sus membranas externa e interna plegadas. (B) Diagrama de una preparación con tinción negativa a un mayor aumento de la región marcada en *A,* que muestra las subunidades de la membrana interna, el trifosfato de adenosina (ATP) sintasa. (C) Diagrama que ilustra dos complejos de ATP sintasa y tres de los cinco miembros de la cadena de transporte de electrones que también actúan como bomba de hidrógeno (H^+) desde la matriz en el espacio intermembrana. *ADP,* difosfato de adenosina.

Membrana mitocondrial externa y espacio intermembrana

La **membrana mitocondrial externa** posee un gran número de **porinas,** unas proteínas transmembrana multipaso. Cada porina forma un gran conducto acuoso a través del cual pueden pasar moléculas hidrosolubles de un tamaño de hasta 10 kDa. Dado que esta membrana es relativamente permeable a las moléculas pequeñas, entre ellas las proteínas, el contenido del **espacio intermembrana** se asemeja a los del citosol. Las proteínas adicionales situadas en la membrana externa son responsables de la formación de lípidos mitocondriales.

Membrana mitocondrial interna

La membrana mitocondrial interna está plegada en crestas para proporcionar un área superficial mayor para la ATP sintasa y la cadena respiratoria.

La membrana mitocondrial interna, que delimita el espacio de matriz, está plegada para formar crestas. Se encuentra provista profusamente de **cardiolipina,** un fosfolípido que posee cuatro cadenas de ácidos grasos, y no las dos habituales. La presencia de este fosfolípido en alta concentración hace la membrana interna casi impermeable a iones, electrones y protones.

En algunas zonas, las membranas mitocondriales externa e interna están en contacto; estos **puntos de contacto** actúan a modo de vías para la entrada y la salida de proteínas y moléculas pequeñas en el espacio de matriz.

Existen puntos de transferencia adicionales en los que las dos membranas no se ponen en contacto entre sí, sino que las membranas interna y externa poseen moléculas receptoras capaces de reconocer tanto la macromolécula transportada como las moléculas portadoras citosólicas (y chaperonas) responsables del suministro de esta macromolécula en particular. Para que la mayoría de las proteínas destinadas a la mitocondria entren en este orgánulo, deben tener dos señales: una **secuencia de aminoácidos de carga positiva** (presecuencia de aminoácidos) en su extremo inicial, y una proteína asociada conocida como **proteína de choque térmico 70.** Una proteína portadora, la **translocasa de la membrana mitocondrial externa,** reconoce estas dos señales y transporta la proteína al compartimento intermembrana. Otra proteína transportadora, situada en la membrana interna y conocida como **translocasa del complejo de la membrana mitocondrial interna,** transloca la proteína desde el compartimento intermembrana a la matriz donde la proteína de choque térmico 70 se disocia de la proteína translocada y elimina la presecuencia de aminoácidos de su extremo inicial.

Vista en preparaciones teñidas negativamente, la membrana interna muestra la presencia de un gran número de subunidades de membrana interna semejantes a una piruleta, unos complejos proteínicos conocidos como **ATP sintasa,** que son responsables de la generación de ATP a partir de ADP y fosfato inorgánico. La cabeza globular de la subunidad, de unos 10 nm de diámetro, está unida al estrecho tallo con forma de cilindro aplastado, de 4 nm de anchura y 5 nm de longitud, que sobresale de la membrana interna en el espacio de matriz (v. fig. 2.28).

Además, existe un gran número de complejos proteínicos, las **cadenas respiratorias,** presentes en la membrana interna. Cada cadena respiratoria está compuesta por tres complejos de enzimas respiratorias: 1) **complejo de NADH-deshidrogenasa;** 2) **complejo de citocromo b-c_1,** y 3) **complejo de citocromo-oxidasa.** Estos complejos forman la **cadena de transporte de electrones** que es responsable del paso de electrones a lo largo de esta cadena y, lo que es más importante, que actúa como bomba de protones para el transporte de H^+ rico en energía desde la matriz al espacio intermembrana; se establece así un **gradiente electroquímico** que aporta energía para la acción de generación de ATP de la ATP sintasa. Dado que se necesita ADP para la síntesis de ATP, y la ATP recién formada debe dejar que el espacio de matriz de la mitocondria entre en el citosol, las membranas mitocondrial interna y externa alojan las proteínas transportadoras de cotransporte bidireccional, **proteínas de intercambio ADP/ATP,** para importar ADP a la mitocondria y exportar ATP al exterior de la mitocondria.

Matriz

El **espacio de matriz** está ocupado por un líquido denso formado por al menos el 50% de proteínas, lo que explica su viscosidad. Buena parte del componente proteínico de la matriz está formado por enzimas responsables para la degradación escalonada de los ácidos grasos y el piruvato en la **acetil-CoA** intermedia metabólica y la ulterior oxidación de este producto intermedio en el **ciclo del ácido tricarboxílico (Krebs).** En la matriz están presentes también ribosomas mitocondriales, ARNt, ARNm y **gránulos de matriz** esféricos densos (con diámetro de 30-50 nm) compuestos de fosfolipoproteína. La función de los gránulos de matriz no se conoce bien.

La matriz contiene también el **ácido desoxirribonucleico circular (ADNc)** mitocondrial bicatenario y las enzimas necesarias para la expresión del genoma mitocondrial. El ADNc contiene información para la constitución solamente de 13 proteínas mitocondriales, ARNr 16S y 12S, y genes para 22 ARNt. Por tanto, la mayoría de los códigos necesarios para la formación y el funcionamiento de las mitocondrias se encuentran en el genoma del núcleo.

Fosforilación oxidativa

La fosforilación oxidativa es el proceso responsable de la formación de ATP.

La acetil-CoA, formada a través de la oxidación β de los ácidos grasos y de la degradación de la glucosa, se oxida en el ciclo del ácido cítrico para producir, además de dióxido de carbono (CO_2), grandes cantidades de los cofactores reducidos dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADH) y dinucleótido de flavina y adenina ($FADH_2$). Cada uno de estos cofactores libera un ion hidruro (H^-), que está despojado de sus dos electrones de alta energía y se convierte en un protón (H^+). Los electrones son transferidos a la cadena de transporte de electrones y durante la respiración mitocondrial reducen el oxígeno (O_2) para formar agua (H_2O).

De acuerdo con la **teoría quimiosmótica,** la energía liberada por la transferencia en secuencia de los electrones se utiliza para transportar H^+ desde la matriz al espacio intermembrana, con lo que se establece una alta concentración de protones en ese espacio y ejercen una **fuerza motriz de protones** (v. fig. 2.29). Solo a través de la ATP sintasa estos protones pueden salir del espacio intermembrana y volver a entrar en la matriz. A medida que los protones recorren este gradiente electroquímico, el diferencial de energía en la fuerza motriz de protones se transforma en el enlace estable de alta energía de ATP por la cabeza globular de la subunidad de la membrana interna, que cataliza la formación de ATP a partir de ADP + P_i, donde P_i es fosfato inorgánico. El ATP recién formado es utilizado por la mitocondria o es transportado al citosol a través del sistema de cotransporte bidireccional ADP/ATP. Durante todo el proceso de glicólisis, ciclo del ácido tricarboxílico y transporte de electrones, cada molécula de glucosa produce 36 de ATP.

En algunas células, como en las de la grasa parda de los animales en hibernación, la oxidación se desacopla de la fosforilación, para dar lugar a la formación de calor y no ATP. Este desacoplamiento depende de la presencia de proteínas desviadoras de protones conocidas como **termogeninas,** que se asemejan a la ATP sintasa, pero no pueden generar ATP. A medida que los protones atraviesan las termogeninas para volver a entrar en la matriz, la energía de la fuerza motriz de protones se transforma en calor. Este calor es el que despierta al animal de su estado de hibernación. Las mitocondrias que desacoplan la oxidación de la fosforilación poseen una morfología un tanto diferente y se conocen como **mitocondrias condensadas,** que se diferencian de las clásicas **(mitocondrias ortodoxas)** en que aparecen hinchadas, tienen una matriz más densa y se presentan con un mayor compartimento intermembrana.

Origen y replicación de las mitocondrias

Debido a la presencia del aparato genético mitocondrial, se cree que las mitocondrias eran organismos libres que invadieron las células eucariotas anaerobias o, tal vez, fueron fagocitadas por estas para desarrollar una **relación simbiótica.** El organismo de tipo mitocondrial recibió protección y nutrientes de su hospedadora y concedió a esta la capacidad de reducir su contenido de O_2 y de suministrarle simultáneamente una forma estable de energía química.

Las mitocondrias son autorreplicantes, en el sentido de que se generan a partir de mitocondrias preexistentes. Estos orgánulos aumentan de tamaño, replican su ADN y experimentan una fisión. La división suele producirse a través del espacio intracrestal de una de las crestas en posición central. La membrana mitocondrial externa de las mitades opuestas se extiende a través de ese espacio intracrestal; las mitades se reúnen y se fusionan entre sí, con lo cual la mitocondria se divide en dos mitades casi iguales. El proceso de fisión suele tener lugar cuando las mitocondrias son rodeadas por el retículo endoplasmático. La vida media de una mitocondria es de unos 10 días.

Correlaciones clínicas

El **síndrome de Pearson** es un trastorno mitocondrial raro de lactantes debido a una deleción de menos de 10 kilobases en el ADN mitocondrial. El desarrollo del lactante afectado es deficiente, manifiesta una disfunción pancreática exocrina como consecuencia de la fibrosis de la glándula, una anemia sideroblástica como resultado de la incapacidad para incorporar hierro a la hemoglobina, diabetes de tipo I, así como debilidad muscular y problemas neurológicos. Lamentablemente, estos lactantes rara vez sobreviven a la infancia.

Lámina anillada

Las **láminas anilladas** son agregados paralelos de membranas que contienen espacios de tipo cisterna, con lo cual parecen copias múltiples, en general de seis a diez, de las envolturas nucleares. Poseen regiones semejantes a un complejo de poros nucleares **(anillos)** que están vinculadas con las membranas próximas. Las cisternas de estos orgánulos guardan entre sí una separación relativamente uniforme, de unos 80 a 100 nm, y forman un conjunto continuo con las cisternas del RER. Están presentes en los ovocitos, los espermatocitos y en células de rápida división mitótica, como las células tumorales. Sin embargo, la función o el significado de las láminas anilladas no se conocen del todo.

Inclusiones

Las **inclusiones** se consideran componentes no vitales de la célula que carecen de actividad metabólica y no están delimitados por membranas. Las más comunes de estas estructuras son el glucógeno, las gotas lipídicas, los pigmentos y los cristales.

Glucógeno

El glucógeno es la forma de almacenamiento de la glucosa.

El **glucógeno** es el medio de almacenamiento más habitual de la glucosa en los animales y abunda especialmente en las células musculares y del hígado. En las micrografías electrónicas aparece en forma de agrupaciones, o **rosetas,** de partículas β (y partículas α de mayor tamaño en el hígado) que se asemejan a los ribosomas, situados cerca del REL. Al ser requeridas para ello, las enzimas responsables de la glicogenólisis degradan el glucógeno en moléculas de glucosa individuales.

Correlaciones clínicas

Trastornos de almacenamiento del glucógeno

Algunas personas sufren trastornos de almacenamiento del glucógeno a consecuencia de su incapacidad para degradar esta sustancia, con lo que se produce una acumulación excesiva en las células. Existen tres clasificaciones de esta enfermedad: 1) hepática, 2) miopática y 3) miscelánea. La causa de estos trastornos es la carencia o el mal funcionamiento de una de las enzimas responsables de la degradación (tabla 2.3).

Tabla 2.3

Principales subgrupos de enfermedades de almacenamiento de glucógeno

Tipo	Enzima deficiente	Cambios en los tejidos	Signos clínicos
Hepático Hepatorrenal (enfermedad de von Gierke)	Glucosa-6-fosfatasa	Acumulación intracelular de glucógeno en los hepatocitos y los túbulos corticales de los riñones	Hepatomegalia y nefromegalia; hipoglucemia con convulsiones; gota; hemorragias; mortalidad del 50%
Síndrome de McArdle miopático	Fosforilasa muscular	Acumulación de glucógeno en las células del músculo esquelético	Calambres después de ejercicio intenso; aparición en la edad adulta
Otros Enfermedad de Pompe	Maltasa ácida lisosomal	Acumulación de glucógeno Aumento de tamaño de los lisosomas en los hepatocitos	Cardiomegalia masiva; insuficiencia cardíaca y respiratoria en 2 años desde la instauración; los adultos presentan una forma leve que afecta solo al músculo esquelético

Lípidos

Los lípidos son formas de almacenamiento de los triglicéridos.

Los **lípidos,** triglicéridos en forma de almacenamiento, no solo están contenidos en células especializadas **(adipocitos),** sino que también se encuentran en forma de pequeñas gotas individuales en los diversos tipos de células, en particular los **hepatocitos.** La mayoría de los disolventes utilizados en los preparados histológicos extraen triglicéridos de las células y dejan espacios vacíos indicativos de las localizaciones de los lípidos. Sin embargo, con el uso de osmio y glutaraldehído, los lípidos (y el colesterol) pueden fijarse en su posición en forma de gotas intracelulares grises o negras. Los lípidos constituyen una forma muy eficaz de reservas de energía; de 1 g de grasa se extrae hasta el doble de ATP que a partir de 1 g de glucógeno.

Pigmentos

El pigmento más común en el organismo, aparte de la **hemoglobina** de los eritrocitos, es la **melanina,** fabricada por los melanocitos de la piel y el cabello, las células pigmentadas de la retina y las células nerviosas especializadas en la sustancia negra del encéfalo. Estos pigmentos poseen funciones protectoras en la piel y ayudan al sentido de la vista en la retina, pero su función en el cabello y las neuronas no se conoce bien. Por otra parte, en células de larga vida, como las neuronas del sistema nervioso central y las células del músculo cardíaco, se ha encontrado un pigmento de color amarillo o pardo, la **lipofuscina.** A diferencia de otras inclusiones, los pigmentos de lipofuscina están unidos a la membrana y, según se cree, representan los restos indigeribles de la actividad lisosomal. Se forman a partir de la fusión de varios **cuerpos residuales.**

Cristales

Los **cristales** no suelen estar presentes en las células, con la excepción de las de Sertoli **(cristales de Charcot-Böttcher),** las células intersticiales **(cristales de Reinke)** de los testículos y, en ocasiones, los macrófagos (fig. 2.30). Se piensa que estas estructuras son formas cristalinas de determinadas proteínas.

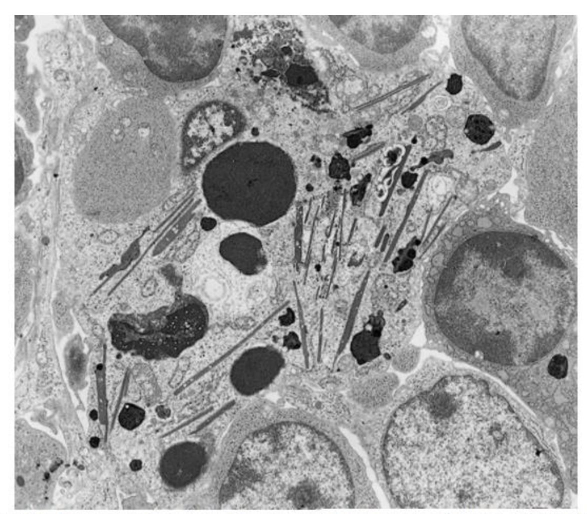


FIG. 2.30 Micrografía electrónica de inclusiones cristaloides en un macrófago (×5.100). (Tomado de Yamazaki K. Isolated cilia and crystalloid inclusions in murine bone marrow stromal cells. *Blood Cells*. 1988;13:407-416.)

Citoesqueleto

El citoesqueleto tiene tres componentes principales: filamentos delgados, filamentos intermedios y microtúbulos.

El citoplasma de las células animales contiene un **citoesqueleto,** una compleja malla tridimensional de filamentos proteínicos responsable del mantenimiento de la morfología de las células. Por otra parte, el citoesqueleto es un participante activo en el movimiento celular, ya sea en los orgánulos o en las vesículas del citoplasma, algunas regiones celulares o en toda la célula. Contiene tres componentes: filamentos delgados (microfilamentos), filamentos intermedios y microtúbulos.

Filamentos delgados

Los filamentos delgados están formados por actina e interaccionan con la miosina para inducir el movimiento intracelular o celular.

Los filamentos delgados (microfilamentos) están compuestos por dos cadenas de subunidades globulares, actina G, enrolladas una alrededor de la otra para formar una proteína filamentosa, la actina F, «denominada actina» (figs. 2.31 y 2.32). La actina constituye aproximadamente el 15% del contenido total de proteínas de las células no musculares. Solo en torno a la mitad de su actina total se encuentra en forma filamentosa debido a que la modalidad monomérica de la actina G está unida por pequeñas proteínas, como la profilina y la timosina, que evitan su polimerización. Las moléculas de actina, presentes en las células de muchas especies de vertebrados e invertebrados, son muy similares entre sí en su secuencia de aminoácidos, lo que da fe de su naturaleza altamente conservada.

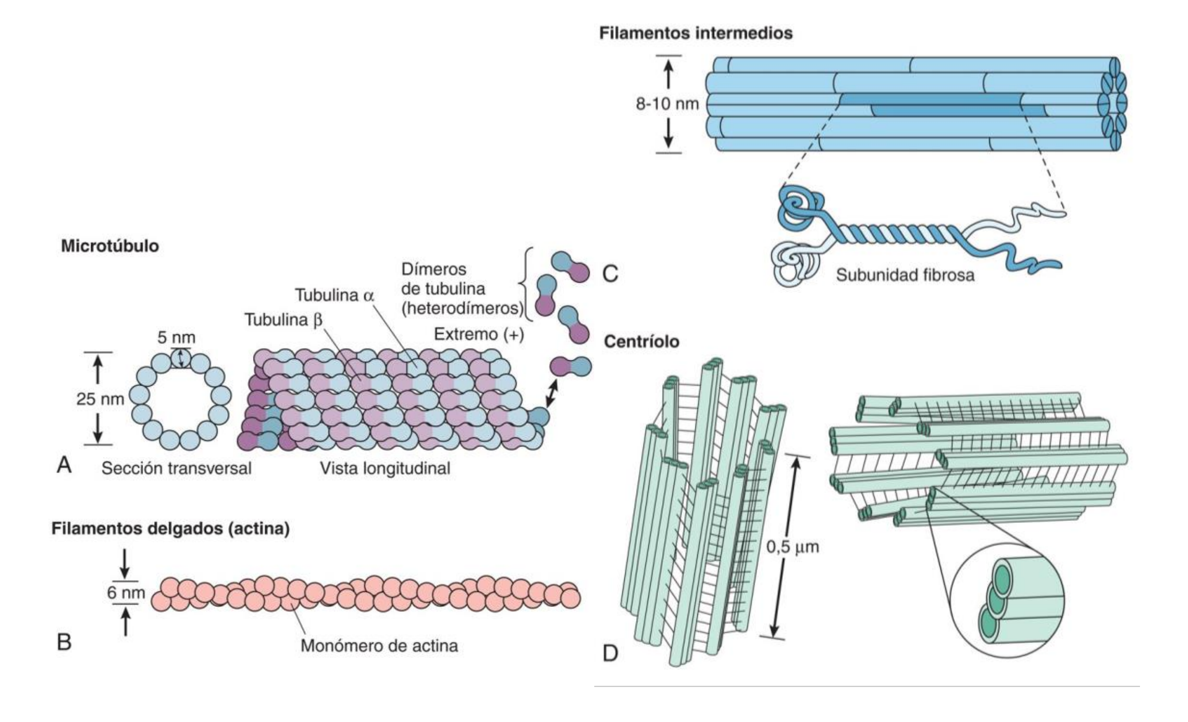


FIG. 2.31 (A-D) Diagramas de los elementos del citoesqueleto y el centríolo.

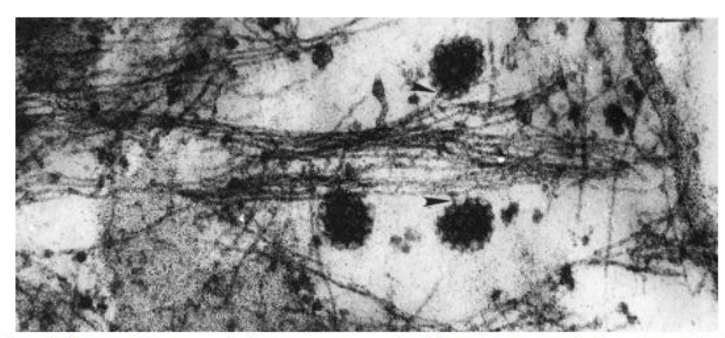


FIG. 2.32 Micrografía electrónica de vesículas recubiertas con clatrina en contacto con los filamentos *(puntas de flecha)* en células granulosas de un ovario de rata (×35.000). (Tomado de Batten BE, Anderson E. The distribution of actin in cultured ovarian granulosa cells. *Am J Anat.* 1983;167:395-404. Copyright © 1983. Reproducido con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)

figure

Los filamentos delgados tienen un grosor de 7 nm y poseen un **extremo positivo (terminal plumas)** en rápido crecimiento y un **extremo negativo (terminal punta)** de crecimiento lento. Cuando el filamento de actina alcanza la longitud deseada, los miembros de una familia de pequeñas **proteínas fijadoras** se unen al extremo positivo para finalizar la prolongación del filamento. El proceso de acortamiento de los filamentos de actina está regulado en presencia de ATP, ADP y Ca^{2+} por proteínas fijadoras, como la gelsolina, que evitan la polimerización del filamento. El fosfolípido de membrana plasmática **polifosfoinositol** tiene el efecto contrario: elimina la fijación de gelsolina, con lo que permite la elongación del filamento de actina.

Según su punto isoeléctrico, se distinguen tres clases de actina: **actina α** del músculo, y **actina β** y **actina γ** de las células no musculares. Aunque la actina interviene en la formación de varias extensiones celulares y en el ensamblaje de estructuras responsables de la motilidad, su composición básica no se modifica. Es capaz de cubrir varias funciones por medio de su asociación con diferentes proteínas de unión a actina. La más conocida de estas proteínas es la **miosina,** aunque otras muchas, como la actinina α, la espectrina, la fimbrina, la filamina, la gelsolina y la talina, también se unen a actinas para asumir funciones celulares esenciales (tabla 2.4). Los filamentos de actina forman haces de diversas longitudes, según cuál sea la función que llevan a cabo en células no musculares. Estos haces constituyen tres tipos de asociaciones: haces contráctiles, redes de tipo gel y haces paralelos.

Tabla 2.4

Proteínas de unión a la actina

Proteína	Masa molecular de cada subunidad (Da)	Función
Actinina α	100.000	Agrupamiento de filamentos de actina para haces contráctiles
Proteína de cubierta	74.000	Se fija al extremo en crecimiento (extremo positivo) del filamento de actina estabilizando su longitud
Cofilina	19.000	Es activa en la despolimerización del filamento de actina, especialmente durante la formación de filopodios
Fimbrina	68.000	Agrupamiento de filamentos de actina para formar haces paralelos
Filamina	270.000	Entrecruza filamentos de actina generando una red de tipo gel
Formina	22.000	Se fija al extremo en crecimiento (extremo positivo) y promueve la polimerización de filamentos
Miosina II	260.000	Contracción por deslizamiento de filamentos de actina
Miosina V	150.000	Movimiento de vesículas y orgánulos a lo largo de los filamentos de actina
Profilina	15.000	Reestructuración del citoesqueleto mediante aumento de la polimerización de actina
ESPECTRINA		
α	265.000	Forma una red de sostén de la membrana plasmática de los eritrocitos
β	260.000	
Gelsolina	90.000	Escinde y recubre los filamentos de actina
Timosina	5.000	Se une a subunidades de actina G, manteniéndolas en su estado monomérico

Los **haces contráctiles** son los responsables de la formación de surcos de escisión (anillos contráctiles) durante la división mitótica, y suelen asociarse con la miosina. Sus filamentos de actina se disponen de forma holgada, en disposición paralela entre sí, con los extremos positivo y negativo en direcciones alternas. Estas estructuras son responsables del movimiento no solo de los orgánulos y las vesículas en la célula, sino también de las actividades celulares, como la exocitosis y la endocitosis, así como de la extensión de filopodios y de la migración celular.

Las **redes de tipo gel** proporcionan la base estructural de buena parte de la corteza celular. Deben su rigidez a la proteína filamina, que ayuda al establecimiento de una red de filamentos de actina organizada que aporta una alta viscosidad local. Durante la formación de filopodios, el gel se diluye por proteínas como la **gelsolina,** que, en presencia de ATP y en una alta concentración de Ca^{2+}, rompe los filamentos de actina y, mediante la formación de una cubierta sobre su extremo positivo, impide que se alarguen.

Las proteínas **fimbrina** y **villina** se encargan de la formación de filamentos de actina en **haces paralelos** densamente empaquetados que conforman el núcleo de los microagregados y las microvellosidades, respectivamente. Estos haces de filamentos de actina se fijan en la **red terminal,** una región de la corteza celular compuesta por una malla de filamentos intermedios y la proteína **espectrina.** Las moléculas de espectrina son tetrámeros flexibles de tipo bastón que ayudan a la célula a mantener la integridad estructural de su corteza.

La actina es importante también en la formación y el mantenimiento de **contactos focales** de la célula con la matriz extracelular (fig. 2.33). En los contactos focales, la **integrina** (una proteína transmembrana) de la membrana plasmática se une a las glicoproteínas estructurales, como la **fibronectina,** de la matriz extracelular, lo que permite que la célula mantenga su fijación. Simultáneamente, la región intracelular de la integrina entra en contacto con el citoesqueleto por medio de proteínas intermedias que la fijan a los filamentos de actina. El modo de fijación implica la unión de la integrina a la **talina,** que se une a la **vinculina** y al filamento de actina. La vinculina se acopla con la actinina α, la proteína de unión a actina que ensambla la actina en los haces contráctiles.

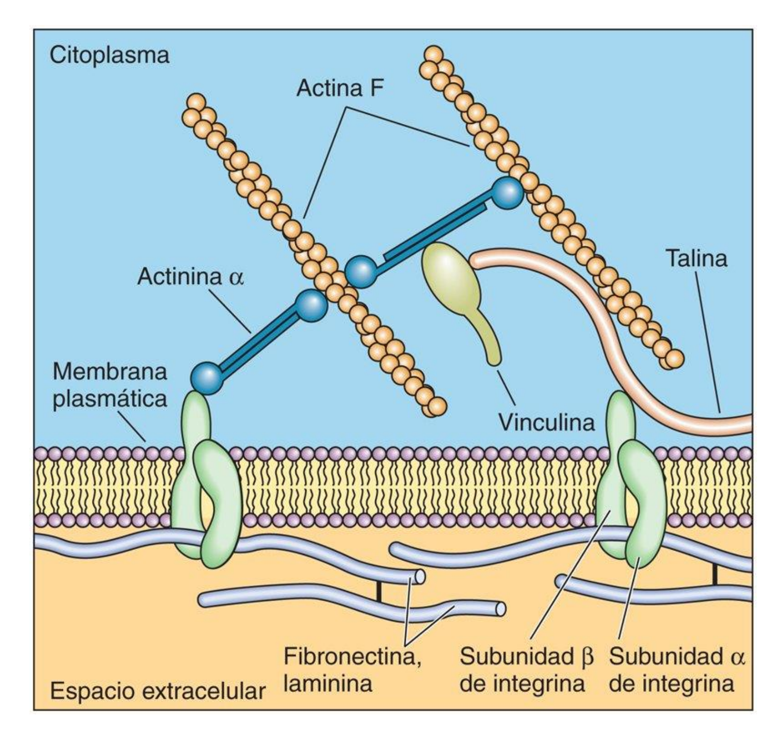


FIG. 2.33 Diagrama esquemático del citoesqueleto. Las regiones de receptores de fibronectina o laminina de las moléculas de integrina se unen a fibronectina o a laminina, respectivamente, en el espacio extracelular. Las regiones de unión a talina o a actinina α de las moléculas de integrina se unen a talina o a actinina α, respectivamente. De este modo, las moléculas de integrina enlazan el citoesqueleto con la red de soporte extracelular.

Filamentos intermedios

Los filamentos intermedios y sus proteínas asociadas ayudan a la formación y al mantenimiento de la estructura tridimensional de la célula.

Las micrografías electrónicas muestran una categoría de filamentos en el citoesqueleto cuyo diámetro de 8-10 nm los sitúa entre los filamentos gruesos y los delgados; por ello reciben el nombre de **filamentos intermedios** (v. fig. 2.31). Estos filamentos y sus proteínas asociadas cumplen las siguientes funciones:

- Proporcionar un soporte estructural para la célula.
- Formar un marco estructural tridimensional deformable para la célula.
- Anclar el núcleo.
- Aportar una conexión flexible entre la membrana plasmática y el citoesqueleto.
- Suministrar un marco estructural para el mantenimiento de la envoltura nuclear, así como su reorganización posterior a la mitosis.

Cuando se unen partículas artificiales *(microbeads)* a las moléculas de integrina de la membrana plasmática y son micromanipuladas, las fuerzas de tracción producen una distorsión del citoesqueleto, con la deformación resultante del núcleo y la reordenación de los nucléolos. Así pues, parece que el citoesqueleto, y en concreto los filamentos intermedios, reacciona a las fuerzas generadas sobre la matriz extracelular. Al forzar cambios en la forma y la localización de ciertos constituyentes celulares, protege la integridad estructural y funcional de la célula de las tensiones y las fuerzas externas.

Investigaciones de índole bioquímica han determinado la existencia de varias categorías de filamentos intermedios que comparten las mismas características morfológicas y estructurales. Estos filamentos intermedios de tipo cordón están formados por ocho tetrámeros de proteínas de tipo bastón densamente congregados en largas configuraciones espirales. La subunidad individual **(monómero)** de cada tetrámero difiere considerablemente para cada tipo de filamento intermedio, pero su morfología es similar en el sentido de que un monómero tiene un extremo N **(cabeza)** y un extremo C **(cola)** que están plegados en dominios globulares, mientras que su región media, el **dominio central,** está compuesta por una hélice α alargada. Las categorías de filamentos intermedios incluyen queratinas, desmina, vimentina, proteínas ácidas fibrilares gliales, neurofilamentos y láminas nucleares (tabla 2.5). Se han descubierto varias proteínas intermedias de unión a filamentos. Cuando se unen a los filamentos intermedios, los integran en una red tridimensional que facilita la formación del citoesqueleto. Las más conocidas de estas proteínas son:

- La **filagrina,** que se une a los filamentos de queratina en haces.
- La **sinemina** y la **plectina,** que, con la desmina y la vimentina, respectivamente, forman mallas intracelulares tridimensionales.
- Las **plaquinas,** que ayudan al mantenimiento del contacto entre los filamentos intermedios de queratina y los hemidesmosomas de las células epiteliales, así como los filamentos de actina con los neurofilamentos de las neuronas sensitivas.

Tabla 2.5

Tipos predominantes de filamentos intermedios

Tipo	Filamento	Tamaño de los componentes de polipéptidos (Da)	Tipo de célula	Función
III	Queratinas ácidasQueratinas básicas	40.000-70.00040.000-70.000	Células epitelialesCélulas del cabello y de las uñas	Dan sostén a los conjuntos de células y proporcionan resistencia a la tracción al citoesqueleto
III	Desmina	53.000	Todos los tipos de células musculares	Une las miofibrillas al músculo estriado (en torno a discos Z); se fija a densidades citoplásmicas en el músculo liso
III	Vimentina	54.000	Células de embriones y de origen mesenquimatoso: fibroblastos, leucocitos, células endoteliales	Rodea la envoltura nuclear; se asocia con el lado citoplásmico del complejo de poros nucleares
III	Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	50.000	Astrocitos, células de Schwann, oligodendroglía	Da sostén a la estructura de las células gliales
IV	Neurofilamentos		Neuronas	Forman el citoesqueleto de los axones y las dendritas; ayudan a la formación del estado de gel del citoplasma; entrecruzador responsable de la alta resistencia a la tracción
	NF-L: masa molecular baja	68.000		
	NF-M: masa molecular media	160.000		
	NF-H: masa molecular alta	210.000		
IV	Sincoilina	64.000	Células del músculo esquelético	Forma enlaces con la distrobrevina en el músculo esquelético
V	Láminas nucleares A B C	65.000-75.000	Recubrimiento de la envoltura nuclear de todas las células	Control y estructura de la envoltura nuclear; organización de cromatina perinuclear
VI	Faquinina Filensina	49.000 94.000	Células de fibras del cristalino	Mantienen la transparencia del cristalino

Correlaciones clínicas

Los métodos inmunocitoquímicos que utilizan anticuerpos específicos inmunofluorescentes se usan para diferenciar los tipos de filamentos intermedios en los tumores de origen desconocido. El conocimiento de la fuente de estos tumores no solo ayuda a su diagnóstico, sino también a diseñar planes terapéuticos eficaces.

Microtúbulos

Los microtúbulos son estructuras rígidas, largas y rectas de aspecto tubular que actúan como vías intracelulares.

El **centrosoma** es la región de la célula cercana al núcleo que aloja los centríolos, así como varios cientos de moléculas de **complejos anulares de tubulina γ.** Estas moléculas de tubulina γ actúan como puntos de nucleación para los **microtúbulos,** unas estructuras cilíndricas, rígidas y rectas de aspecto hueco con 25 nm de diámetro exterior y un diámetro luminal de 15 nm (fig. 2.34; v. fig. 2.31). Por tanto, el centrosoma se considera el **centro organizador de microtúbulos** (**MTOC,** *microtubule-organizating center*) de la célula.

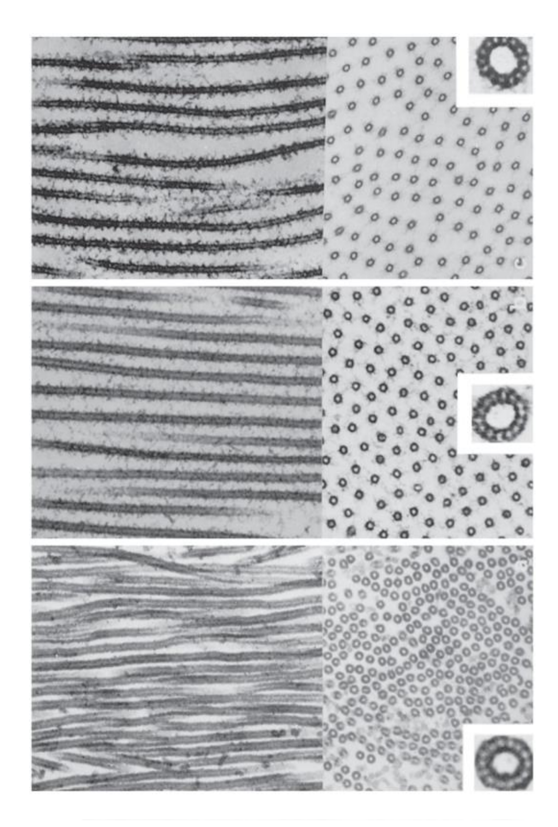


FIG. 2.34 Micrografía electrónica de microtúbulos ensamblados con y sin las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) (×65.790). *Arriba,* microtúbulos ensamblados procedentes de MAP no fraccionadas. *Centro,* microtúbulos ensamblados en presencia solamente de MAP_2. *Abajo,* microtúbulos acoplados sin MAP.
(Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. *Text/Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Un microtúbulo está polarizado. Tiene un **extremo positivo** (tubulina β) y un **extremo negativo** (tubulina α), que deben estabilizarse o se despolimerizarán, con lo cual el microtúbulo se acortaría. El extremo negativo se estabiliza mediante su integración en un complejo anular de tubulina γ. Un microtúbulo es una estructura dinámica que modifica frecuentemente su longitud al someterse a fases de crecimiento para después acortarse; estos dos procesos tienen lugar en el extremo positivo, de manera que la vida media de un microtúbulo es de apenas unos 10 min. Las funciones principales de los microtúbulos son:

- Aportar rigidez y mantener la forma de la célula.
- Regular el movimiento intracelular de los orgánulos y las vesículas.
- Establecer compartimentos intracelulares.
- Facilitar la capacidad de movimiento ciliar (y flagelar).

Cada microtúbulo está formado por 13 **protofilamentos** paralelos compuestos por heterodímeros de las subunidades de tubulina α y β del polipéptido globular, cada una de ellas constituida por unos 450 aminoácidos de masa molecular aproximada de 50.000 Daltons (v. fig. 2.31). La polimerización de los heterodímeros exige la presencia de magnesio (Mg^{2+}) y GTP. Durante la división celular, una rápida polimerización de los microtúbulos existentes y los nuevos es responsable de la formación del aparato del huso.

Correlaciones clínicas

La perturbación del proceso de polimerización de los microtúbulos por fármacos antimitóticos, como la colchicina, bloquea la mitosis al unirse a las moléculas de tubulina, lo que evita su ensamblaje con el protofilamento.

Proteínas asociadas a microtúbulos

Las proteínas asociadas a microtúbulos son proteínas motoras que ayudan a la translocación de los orgánulos y las vesículas en el interior de la célula.

Además de los heterodímeros de tubulina, los microtúbulos poseen **proteínas asociadas a microtúbulos** (**MAP,** *microtubule-associated proteins*) ligadas a su periferia en intervalos de 32 nm. Existen varios tipos de MAP (MAP1, MAP2, MAP3, MAP4, MAP tau y Lis 1), cuya masa molecular está comprendida entre 50.000 y más de 300.000 Da. Sus funciones principales consisten en prevenir la despolimerización de microtúbulos y ayudar en el movimiento intracelular de los orgánulos y las vesículas. Lis 1 actúa durante el desarrollo del encéfalo y es responsable de la formación de los surcos y las circunvoluciones de los hemisferios cerebrales.

El movimiento a lo largo de un microtúbulo tiene lugar en las dos direcciones, es decir, tanto hacia el **extremo positivo** como hacia el **negativo.** Las dos familias principales de proteínas motoras de microtúbulos, las MAP **dineína** y **cinesina,** se unen al microtúbulo y a las vesículas (y orgánulos). Se cree que los diferentes miembros de cada familia de proteínas motoras transportan su cargo a velocidades diferentes, minuciosamente controladas, y los distintos orgánulos poseen su propia proteína motora. En presencia de ATP, la dineína desplaza la vesícula hacia el extremo negativo del microtúbulo (en dirección al MTOC). La cinesina se encarga del transporte de vesículas (y orgánulos) en dirección contraria, hacia el extremo positivo. El mecanismo molecular por el que estas proteínas MAP utilizan ATP no está bien establecido.

Centríolos y centrosoma

Los centríolos son pequeñas estructuras cilíndricas compuestas por nueve tripletes de microtúbulos; dos centríolos, integrados en una matriz de material pericentriolar, conforman el núcleo del MTOC, o centrosoma.

Los **centríolos** son pequeñas estructuras cilíndricas, de 0,2 µm de diámetro y 0,5 µm de longitud (v. fig. 2.31). En general, son estructuras pares, dispuestas en perpendicular entre sí e integradas en una matriz de **material pericentriolar.** El complejo en su conjunto se conoce como **centrosoma** o **centro organizador del microtúbulo**s **(MTOC),** y está situado cerca del aparato de Golgi. El material pericentriolar está compuesto por las proteínas **tubulina γ** y **pericentrina,** que interaccionan con los extremos negativos de los microtúbulos y los fijan en el centrosoma. El centrosoma ayuda a la formación y a la organización de microtúbulos, así como a su autoduplicación antes de la división celular.

Los centríolos están compuestos por una configuración específica de nueve tripletes de microtúbulos dispuestos en torno a un eje central (patrón 9 + 0). Cada triplete de microtúbulos consiste en un microtúbulo completo y dos incompletos fusionados entre sí, de manera que los incompletos comparten protofilamentos. El microtúbulo completo «A» está situado en la posición más cercana al centro del cilindro; el «C» se encuentra en el lugar más alejado. Los tripletes adyacentes están conectados entre sí por una sustancia fibrosa de composición desconocida, que se extiende desde el microtúbulo A hasta el C. Cada triplete se dispone de manera que forma un ángulo oblicuo con el adyacente y un ángulo recto con el quinto triplete. Los centríolos están asociados también con las proteínas de unión al calcio llamadas **centrinas (caltrectinas),** las cuales intervienen en la duplicación de los centríolos.

Durante la fase S del ciclo celular, cada centríolo del par se replica para formar un procentríolo a 90° con respecto a sí mismo. En un principio, este procentríolo no posee microtúbulos, pero las moléculas de tubulina empiezan a polimerizarse cerca del centríolo primigenio, con el extremo en crecimiento alejado de este. La replicación real del centríolo exige la presencia de anillos de tubulina γ, unas estructuras que no forman parte de él, pero que actúan para dirigir la elongación de los microtúbulos en formación al ocupar los incipientes extremos positivo y negativo. Según se cree, los anillos de tubulina γ y la pericentrina sirven como pilares que sustentan el centríolo en desarrollo. Cada tubulina γ inicia la formación de un único microtúbulo. Además, también se necesitan tubulinas δ, relacionadas con la superfamilia de tubulinas α y β, para formar la estructura de triplete en la disposición de microtúbulos.

Los centríolos intervienen en la formación del centrosoma y, durante la actividad de la mitosis, se encargan de la formación del aparato del huso. Por otra parte, son los cuerpos basales que guían la formación de los cilios y los flagelos.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 2.35 y 2.36.

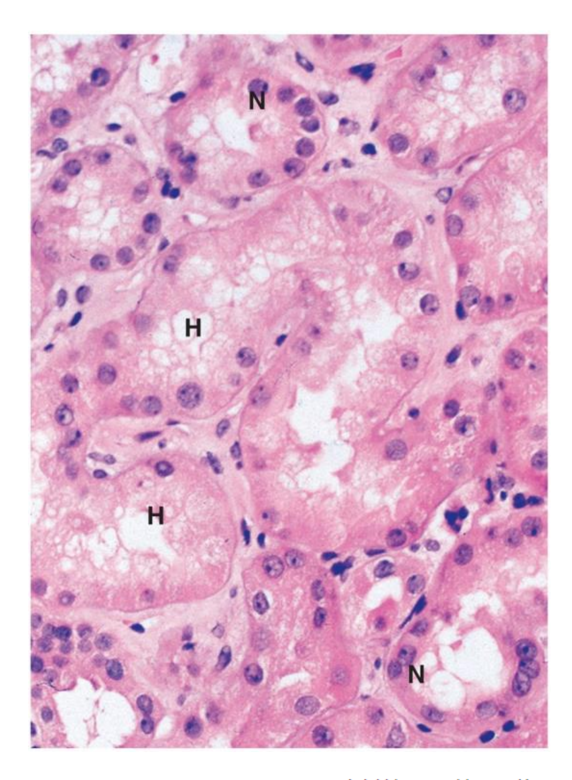


FIG. 2.35 Degeneración hidrópica. El flujo sanguíneo a la corteza de este riñón disminuyó debido a una hipotensión grave. Obsérvese que las células tienen un aspecto claro y vacuolado con aumento de tamaño de los núcleos. Si no se corrige la hipotensión, el paciente podría fallecer a causa de una insuficiencia renal aguda. *H,* células que sufren degeneración hidrópica; *N,* célula de aspecto normal. (Tomada de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Curchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:6, Fig. 1.5B.)

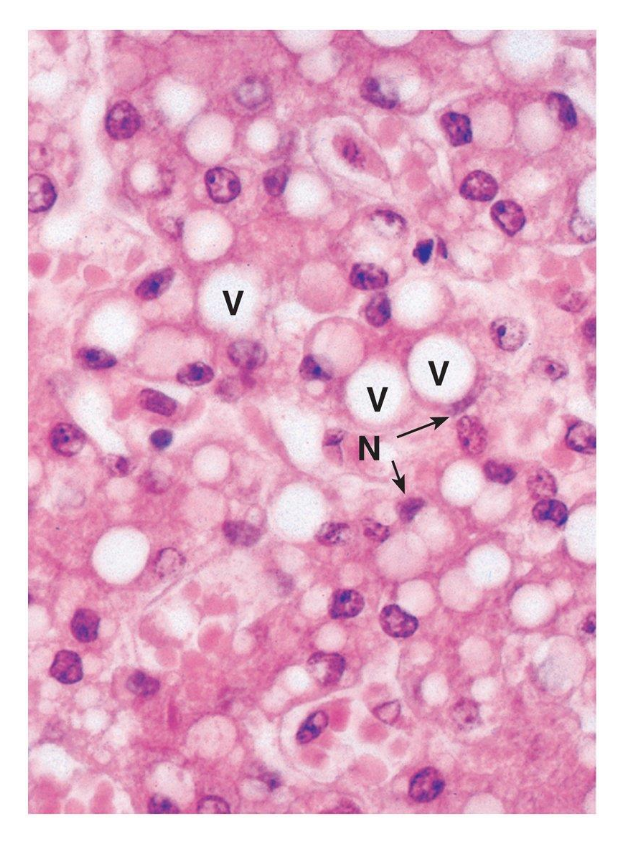


FIG. 2.36 Esteatosis. La alteración grasa, o esteatosis, es muy frecuente en el hígado, a menudo debida a exposición a toxinas, sobre todo por consumo excesivo de alcohol. Otras causas son obesidad, diabetes mellitus e hipoxia crónica. Esta muestra procede de una persona que padece una adicción al alcohol prolongada. En el sujeto vivo, las vacuolas (V) se llenaron de lípidos y, con frecuencia, al aumentar de tamaño desplazaron a los núcleos (N) que, en un hepatocito sano, ocupan normalmente el centro de la célula. (Tomado de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Curchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:7, Fig. 1.6.)

3: Núcleo

Resumen

El **núcleo,** el orgánulo más grande de la célula, alberga al **nucleoplasma,** al **nucléolo** y a la **cromatina.** Está separado del citoplasma por una membrana doble, conocida como **envoltura nuclear,** perforada por numerosas aberturas, conocidas como **poros nucleares** y sus estructuras asociadas que, junto con el poro, forman el **complejo del poro nuclear,** que actúa en el transporte nucleocitoplásmico bidireccional. La cromatina es un complejo de **ADN** y de proteínas asociadas que durante la división celular se pliega para formar **cromosomas.** El ADN comprende el material genético de la célula y actúa a modo de plantilla para la **transcripción del ARN.** El **nucléolo** es una región intensamente teñida en el interior del núcleo donde se produce la síntesis del ARN ribosómico y el acoplamiento del **ribosoma.** El ciclo celular consiste en una serie de acontecimientos finamente regulados que preparan a las células somáticas para la **mitosis** y a los gametos para una división nuclear singular conocida como ***meiosis.***

El **núcleo** (fig. 3.1) contiene casi todo el **ácido desoxirribonucleico (ADN)** que posee la célula, así como los mecanismos para la síntesis de **ácido ribonucleico (ARN).** En su **nucléolo** se produce la síntesis de ARNr y se ensamblan las subunidades ribosómicas. El núcleo, delimitado por la envoltura nuclear formada por dos membranas de bicapas fosfolipídicas concéntricas, alberga tres componentes principales: la **cromatina,** el **nucleoplasma** y el **nucléolo.**

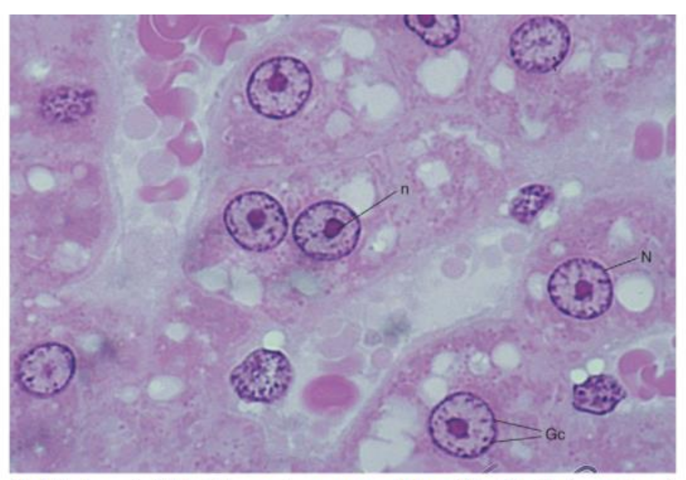


FIG. 3.1 Núcleos celulares. Micrografía óptica (×1.323). Células típicas, cada una con un núcleo esférico (N). Obsérvense los gránulos de cromatina (Gc) y el nucléolo (n).

Generalmente, el núcleo es esférico y ocupa una posición central en la célula. Sin embargo, en algunas células puede ser fusiforme, ovalado, retorcido, lobulado o incluso tener forma de disco (figs. 3.2 y 3.3). Aunque por lo general cada célula tiene un solo núcleo, algunas células (como los osteoclastos) poseen varios núcleos, mientras que los eritrocitos maduros lo han expulsado y son anucleados. El tamaño, la forma y el aspecto del núcleo suelen ser constantes para un tipo celular en particular, lo que resulta útil en el diagnóstico clínico del grado de malignidad de ciertas células cancerosas.

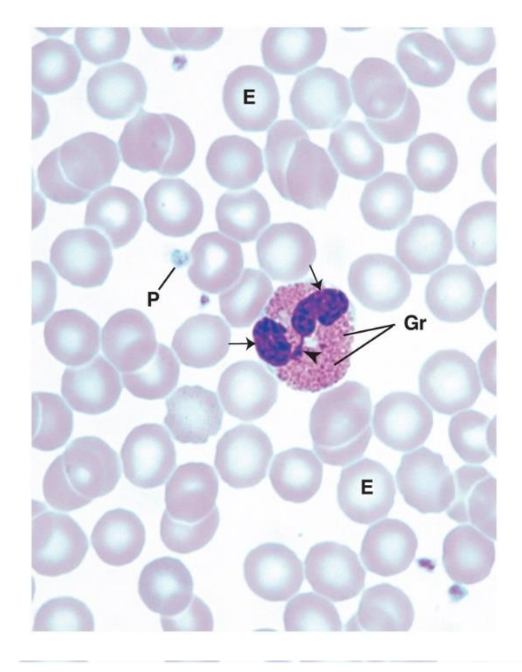


FIG. 3.2 Obsérvese que el núcleo del eosinófilo posee dos lóbulos *(flechas)* que están conectados entre sí por un filamento fino *(punta de flecha)* y que su citoplasma está lleno de gránulos específicos (Gr). Los eritrocitos (E) expulsan sus núcleos durante el desarrollo y las plaquetas (P) son fragmentos celulares que carecen de núcleos (×1.325).

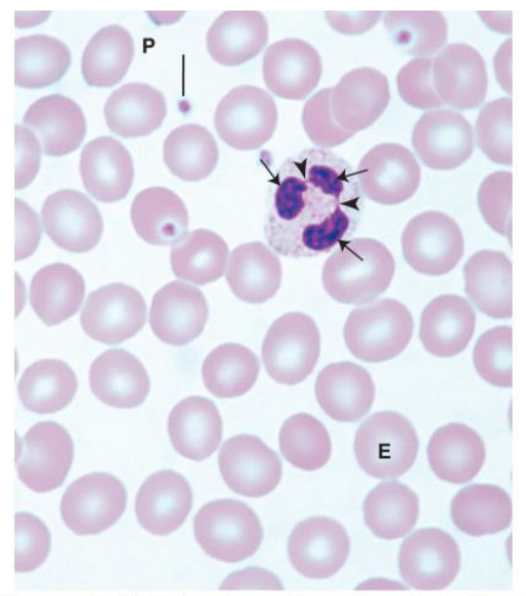


FIG. 3.3 Obsérvese que el núcleo del neutrófilo posee varios lóbulos *(flechas)* que están conectados entre sí por filamentos finos *(puntas de flecha)*. Los eritrocitos (E) expulsan sus núcleos durante el desarrollo; por lo tanto, son anucleados. Las plaquetas (P) son fragmentos celulares que carecen de núcleos (×1.325).

Envoltura nuclear

La envoltura nuclear está formada por dos membranas paralelas que se fusionan entre sí en determinadas regiones para formar perforaciones conocidas como poros nucleares.

El núcleo está rodeado por la **envoltura nuclear,** formada por dos membranas paralelas concéntricas: las **membranas nucleares interna** y **externa,** separadas entre sí por un espacio de 20 a 40 nm llamado **cisterna perinuclear** (figs. 3.4 y 3.5).

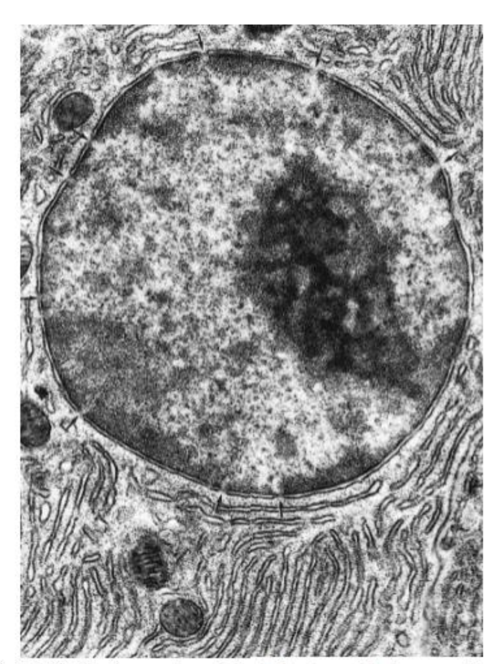


FIG. 3.4 Núcleo celular. Micrografía electrónica (×16.762). Obsérvense el nucléolo electrodenso, la heterocromatina densa localizada en la periferia y la eucromatina clara. La envoltura nuclear que rodea el núcleo está formada por una membrana nuclear interna y una externa que está interrumpida por los poros nucleares *(flechas)*. (Tomado de Fawcett DW. *The Cell*. Philadelphia: WB Saunders; 1981.)

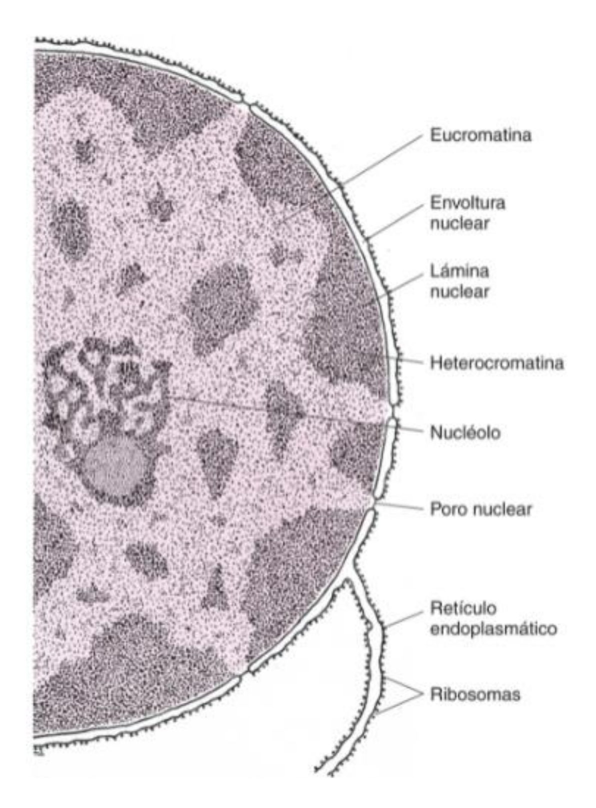


FIG. 3.5 Núcleo. La membrana nuclear externa contiene muchos ribosomas en su superficie citoplasmática, y se continúa con el retículo endoplasmático rugoso. El espacio entre las membranas nucleares interna y externa es la cisterna perinuclear. Obsérvese que las dos membranas están unidas en los poros nucleares.

Membrana nuclear interna

La **membrana nuclear interna** tiene aproximadamente 6 nm de grosor y está en contacto con el contenido nuclear. También interacciona estrechamente con la **lámina nuclear,** una malla entrelazada de **filamentos intermedios,** de 80 a 300 nm de grosor, formada por las **láminas A,** B_1, B_2 y **C** y situada en la periferia del nucleoplasma. Las láminas se unen a proteínas integrales de la membrana, como las **proteínas asociadas a la lámina** y la **emerina** de la membrana nuclear interna. Colaboran en la organización y el soporte de la membrana bicapa lipídica y la cromatina perinuclear, participan en la formación de los complejos del poro nuclear y ayudan al ensamblaje de vesículas para volver a formar la envoltura nuclear una vez finalizada la división celular.

Membrana nuclear externa

La **membrana nuclear externa** también tiene aproximadamente 6 nm de grosor, contacta con el citoplasma, se continúa con el retículo endoplasmático rugoso (RER) y algunos autores la consideran una región especializada del RER, cuya luz es continua con la cisterna perinuclear (v. figs. 3.4 a 3.6). Su superficie citoplásmica está rodeada por una delgada malla de filamentos intermedios, la **vimentina,** y por lo general posee ribosomas que sintetizan proteínas transmembrana destinadas a las membranas nucleares interna y externa.

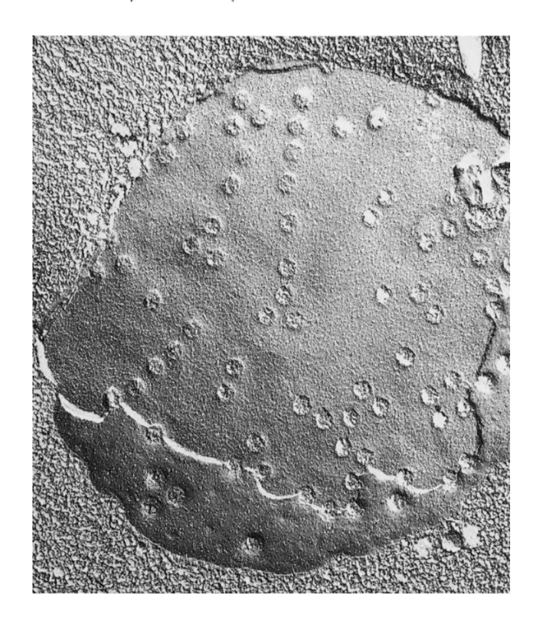


FIG. 3.6 Poros nucleares. Micrografía electrónica (×47.778). En esta preparación de criofractura de un núcleo pueden observarse muchos poros nucleares. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Poro nuclear y complejo del poro nuclear

Los poros nucleares son orificios circulares en la envoltura nuclear, cada uno de ellos taponados por un complejo proteico conocido como complejo del poro nuclear, y proporcionan un paso controlado entre el núcleo y el citoplasma.

La envoltura nuclear está perforada a diferentes intervalos por los llamados **poros nucleares,** donde las membranas nucleares externa e interna se continúan entre sí. Para intentar regular el movimiento de moléculas de mayor tamaño a través del poro nuclear, en cada poro se inserta un complejo de proteínas, conocidas en conjunto como **complejo del poro nuclear.** Algunas células pueden tener hasta 4.000 poros nucleares con sus complejos del poro nuclear asociados.

El **complejo del poro nuclear** tiene un diámetro de aproximadamente 100 a 125 nm, se extiende por las dos membranas nucleares y tiene de media un peso molecular de 125 MDa. Está formado por cerca de 500 proteínas diferentes, llamadas colectivamente **nucleoporinas,** dispuestas en tres estructuras en forma de anillo de proteínas apiladas unas encimas de otras. Cada anillo presenta una simetría octogonal y está interconectado por una serie de radios dispuestos verticalmente. Además, el complejo del poro nuclear tiene fibras citoplásmicas, un tapón central y una cesta nuclear (v. figs. 3.7 a 3.9).

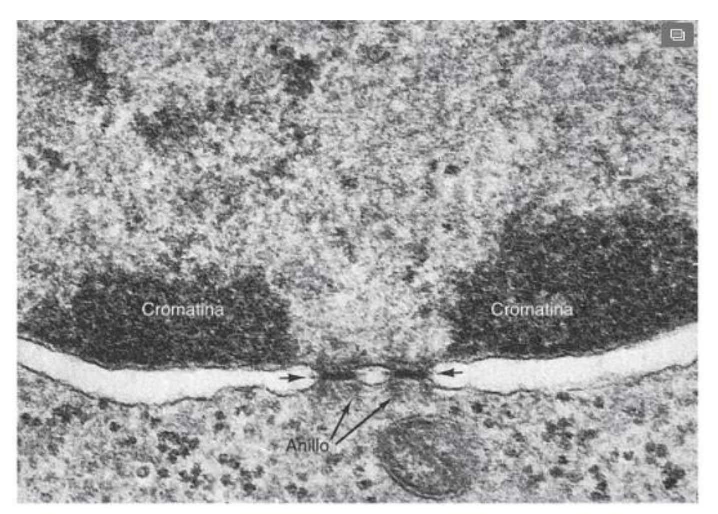


FIG. 3.7 Poro nuclear. Micrografía electrónica (×24.828). Obsérvense la heterocromatina adyacente a la membrana nuclear interna y la continuidad de las membranas nucleares interna y externa en el poro nuclear. (Tomado de Fawcett DW. *The Cell*. Philadelphia: WB Saunders; 1981.)

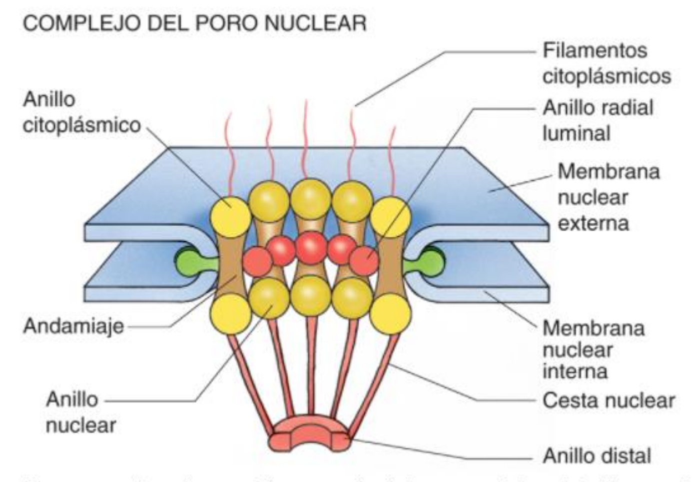


FIG. 3.8 Complejo del poro nuclear. Este esquema ilustra los conocimientos actuales de la estructura del complejo del poro nuclear y muestra que está formada por varias combinaciones de ocho unidades cada una. Obsérvese que el modelo no incluye un transportador (v. texto). (Modificada de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994.)

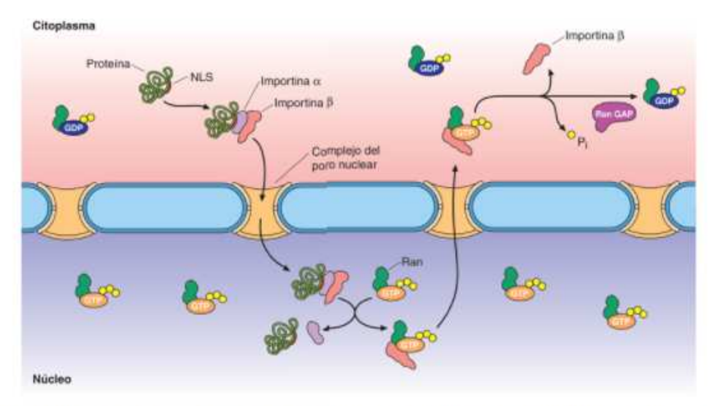


FIG. 3.9 Función de Ran en la importación nuclear. Ran/GDP está presente en altas concentraciones en el citoplasma, mientras que Ran/GTP está presente en altas concentraciones en el núcleo. Las proteínas que van a ser importadas al núcleo forman complejos con las señales de localización nuclear (NLS) importina α e importina β. Durante la importación a través del complejo del poro nuclear, Ran/GTP se une a la importina β, liberando así la importina α y la proteína importada. Para completar el ciclo, el complejo Ran/GTP/importina β sale del núcleo para entrar en el citoplasma a través del complejo del poro nuclear. A continuación la proteína activadora de Ran/GTPasa (Ran GAP) hidroliza el GTP formando Ran/GDP, liberando así la importina β otra vez en el citoplasma. *GDP,* difosfato de guanosina; *GTP,* trifosfato de guanosina.

El **anillo citoplasmático,** compuesto por ocho subunidades, bordea la cara citoplásmica del poro nuclear. Cada subunidad posee un filamento citoplásmico, que parece ser una proteína de unión a Ran (una familia de proteínas que unen trifosfato de guanosina [GTP]), que se extiende hacia el citoplasma y puede regular el acceso al núcleo a través del complejo del poro nuclear moviendo sustratos a lo largo de su longitud hacia el centro del poro.

El **anillo radial luminal (anillo medio),** un conjunto de ocho proteínas transmembrana, se proyecta hacia la luz del poro nuclear y hacia la cisterna perinuclear, anclando probablemente los componentes glicoproteicos del complejo del poro nuclear al borde del poro nuclear.

Se cree que la luz central del anillo medio es un canal cerrado que limita la difusión pasiva entre el citoplasma y el nucleoplasma. Se asocia a otros complejos de proteínas que facilitan el transporte regulado de materiales a través del complejo del poro nuclear.

El **anillo nuclear (anillo nucleoplasmático),** análogo al anillo citoplasmático, está situado en el borde de la cara nucleoplásmica del poro nuclear y colabora en la exportación de varios tipos de ARN. Hay una estructura flexible, filamentosa y con forma de cesta, la **cesta nuclear,** que se deforma durante el proceso de exportación nuclear y que aparece suspendida del anillo nucleoplasmático, sobresaliendo hacia el nucleoplasma. Unido a la cara distal de la cesta nuclear se encuentra el **anillo terminal.**

Función del complejo del poro nuclear

El complejo del poro nuclear se encarga del transporte bidireccional núcleo-citoplasma.

Aunque el poro nuclear es relativamente grande, está prácticamente ocupado en su totalidad por las estructuras que constituyen el complejo del poro nuclear; hasta 1.000 moléculas por segundo pueden pasar por cada uno de estos poros. Debido a la conformación estructural de estas subunidades, quedan disponibles varios canales de entre 9 y 11 nm de anchura para la difusión simple de iones y moléculas pequeñas. Sin embargo, las macromoléculas y las partículas de más de 11 nm no pueden entrar o salir del compartimento nuclear mediante difusión simple. En lugar de ello, se transportan selectivamente a través de un proceso de **transporte mediado por receptor.** Uno de los múltiples lugares de unión del complejo del poro nuclear debe reconocer las secuencias de señal de las moléculas que deben ser transportadas a través de los poros nucleares. El transporte a través del complejo del poro nuclear es un proceso que suele requerir energía.

El tráfico bidireccional entre el núcleo y el citoplasma está mediado por un grupo de proteínas diana que contienen **secuencias de localización nuclear** (**NLS,** *nuclear localization signals*) conocidas como **importinas** y **secuencias de exportación nuclear** (**NES,** *nuclear export signals*) conocidas como **exportinas** (también se conocen como **carioferinas, PTAC, transportinas** y **proteínas de unión a Ran**). Las **exportinas** transportan macromoléculas (p. ej., ARN) desde el núcleo al citoplasma, mientras que las **importinas** transportan la carga (p. ej., subunidades de proteínas de los ribosomas) desde el citoplasma al núcleo. El transporte de la exportina y la importina está regulado por una familia de proteínas fijadoras de GTP conocidas como **Ran** (v. fig. 3.9). Estas proteínas especializadas, junto con otras **nucleoporinas** situadas a lo largo de los sitios receptores en el complejo del poro nuclear, facilitan los procesos de importación y exportación mediados por señales. El tráfico de algunas proteínas se asemeja más a una lanzadera, porque se transportan continuamente entre el citoplasma y el núcleo en ambos sentidos. Recientemente se ha observado que otros mecanismos de transporte actúan como lanzaderas en ambas direcciones. Estas señales de transporte se conocen como señales de **lanzadera nucleocitoplásmica** (**NS,** *nucleocytoplasmic shuttling*). Las proteínas que llevan estas señales interactúan con el ácido ribonucleico mensajero (ARNm).

Correlaciones clínicas

Diversas enfermedades se asocian a mutaciones en los genes que codifican para varios componentes de la nucleoporina del complejo del poro nuclear, como la **necrosis estriada bilateral infantil.** Esta enfermedad tiene dos variantes, la familiar menos frecuente y la esporádica más prevalente. La variante familiar es un trastorno mitocondrial en el que la malformación ocurre en la molécula ATP-sintasa-6. En la variante esporádica, la mutación se produce en uno de los genes de la nucleoporina (específicamente en el NUP62). La variante esporádica suele seguir a un episodio de fiebre alta secundario a diversos cuadros sistémicos agudos, como el sarampión o infecciones bacterianas. Así pues, tiene un inicio brusco en cualquier momento durante los primeros años de vida (en algunas ocasiones, incluso durante la adolescencia). Se manifiesta clínicamente con espasticidad, rigidez, nistagmo, debilidad en brazos y piernas, así como síntomas osteomusculares. Las esperanzas para la variante familiar son malas, con una degeneración rápida de los músculos esqueléticos seguida de una muerte precoz. La variante esporádica tiene una tasa de recuperación mucho mejor una vez que se erradica la causa de la fiebre alta. El paciente puede recuperarse por completo; sin embargo, en algunas ocasiones el paciente puede sufrir diferentes complicaciones neurológicas.

Cromatina

La cromatina es un complejo de ADN y proteínas, y representa los cromosomas sin enrollar, en reposo, del núcleo en interfase.

El **ADN,** el material genético de la célula, reside en el núcleo en forma de **cromosomas,** que son claramente visibles durante la división celular. En el intervalo entre las divisiones celulares, los cromosomas están desenrollados completa o parcialmente en forma de **cromatina** (v. figs. 3.4, 3.5, 3.7 y 3.10), en concreto como heterocromatina y eucromatina.

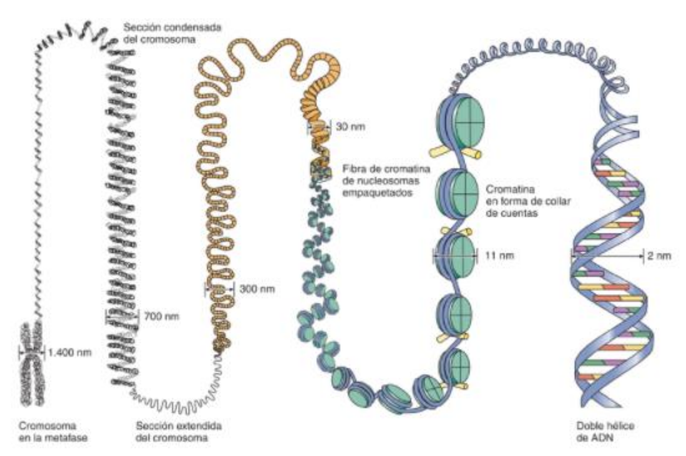


FIG. 3.10 Empaquetado de la cromatina. Esquema que muestra el empaquetado complejo de la cromatina para formar un cromosoma.

La **heterocromatina,** una forma inactiva y condensada de la cromatina, se tiñe intensamente con colorantes básicos, como la hematoxilina, lo que la hace visible con el microscopio óptico. Se localiza principalmente en la periferia del núcleo, representa casi el 90% de la cromatina total del núcleo y no se transcribe. El resto de la cromatina que está dispersa por todo el núcleo y no puede verse con el microscopio óptico es la **eucromatina.** Representa la forma activa de la cromatina, en la cual el material genético de las moléculas de ADN se está transcribiendo en algunos tipos de ARN.

Cuando la eucromatina se estudia con el microscopio electrónico, se observa que está formada por un material filiforme de 30 nm de grosor. Una evaluación más detallada muestra que estas hebras pueden desenrollarse y dar lugar a una estructura de 10 a 11 nm de anchura que se asemeja a un collar de cuentas. Las cuentas se denominan **nucleosomas,** y el hilo del collar, que es la **molécula de ADN,** aparece como un filamento fino de 2 nm de diámetro (fig. 3.10).

Cada nucleosoma se compone de un octámero de proteínas, que se duplica a partir de cada uno de los cuatro tipos de **histonas** (**H_2A, H_2B, H_3** y **H_4**). El nucleosoma también está envuelto por dos giros completos (aproximadamente 150 pares de nucleótidos) de la molécula de ADN, que continúa como **ADN de enlace** que se extiende hasta la siguiente «cuenta».

Los estudios mediante microscopia electrónica del contenido nuclear tras delicadas manipulaciones muestran que las fibras de cromatina tienen un diámetro de 30 nm. Se cree que la cromatina se empaqueta en hebras de 30 nm por el enrollamiento helicoidal de seis nucleosomas consecutivos por cada giro de la espiral y que se unen cooperativamente con la **histona H_1** (v. fig. 3.8). Otras proteínas no histonas también se asocian a la cromatina, pero su función no está clara.

Cromosomas

Los cromosomas son fibras de cromatina que se condensan y se enrollan tan firmemente durante la mitosis y la meiosis que pueden verse con el microscopio óptico.

Cuando la célula deja la etapa de interfase y se prepara para entrar en mitosis o meiosis, las fibras de cromatina se condensan mucho y forman los **cromosomas,** visibles con el microscopio óptico. El proceso de empaquetado de las fibras largas de 30 nm de ancho en los cromosomas cuenta con la ayuda de dos grandes complejos proteicos con forma de anillo conocidos como **condensina I** y **condensina II.** La condensina II se localiza en el nucléolo; comienza el proceso durante la profase de la división mitótica formando bucles de 300 nm de ancho con las fibras de 30 nm y conforman un andamiaje helicoidal en torno al cual se disponen los bucles. Durante la prometafase, la membrana nuclear desaparece y los bucles dispuestos helicoidalmente quedan expuestos a la condensina I localizada en el citoplasma. La condensina I divide los bucles de 300 nm en bucles más pequeños que pueden empaquetarse en estructuras cilíndricas compactas, los cromosomas de la metafase (fig. 3.11). Sorprendentemente, la mayor parte de este empaquetado tiene lugar en unos 15 min; 45 min más se invierten en el control de calidad de este proceso admirable.

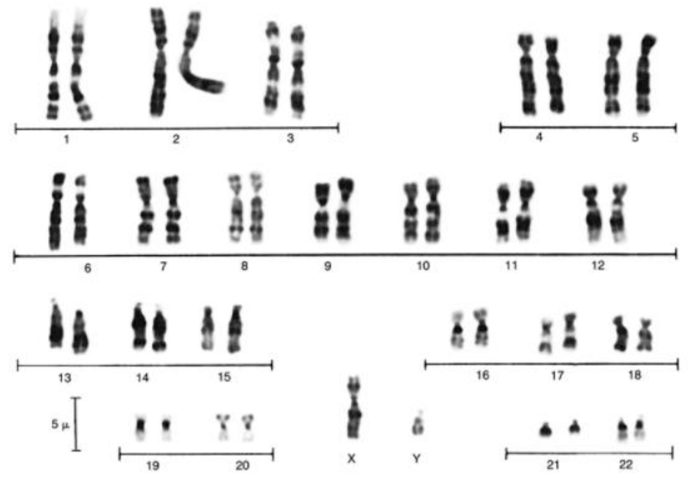


FIG. 3.11 Cariotipo humano. Cariotipo humano normal que ilustra las bandas. (Tomado de Bibbo M. *Comprehensive Cytopathology*. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)

El número de cromosomas de las células somáticas es específico de cada especie y la dotación genética total se denomina **genoma.** En los seres humanos, el genoma consta de 46 cromosomas, lo que representa 23 pares homólogos de cromosomas. Uno de los miembros de cada par de cromosomas deriva de la madre y el otro del padre. De los 23 pares, 22 se llaman **autosomas;** el par restante, que determina el sexo, son los **cromosomas sexuales,** que en las mujeres son dos cromosomas X **(XX)** y en los hombres los cromosomas X e Y (**XY,** v. fig. 3.11).

Los **telómeros** son secuencias cortas y repetidas de ADN que se encuentran en los extremos de los cromosomas. Al parecer protegen estos extremos de la degradación, y en los ovocitos y las espermatogonias, así como en las células madre, un complejo enzima-ARN, conocido como **telomerasa,** mantiene la longitud de los telómeros. Curiosamente, la parte de ARN de la enzima se utiliza como un molde para sintetizar el ADN adicional necesario para mantener la longitud del telómero. Las células somáticas no poseen telomerasa. Con cada división celular sucesiva, los telómeros se acortan, hasta que finalmente se acortan tanto que llega un momento en que ya no pueden proteger a los cromosomas y la célula pierde la capacidad de replicarse. Este proceso de senescencia no se da en las células cancerosas, porque muchas células malignas son capaces de expresar el gen que codifica la telomerasa.

Cromatina sexual

Solo uno de los dos cromosomas X de las células somáticas femeninas es transcripcionalmente activo. El cromosoma X inactivo, determinado al azar al principio del desarrollo, permanece inactivo durante toda la vida (v. la descripción en este capítulo: apartado sobre el ARN) como un conglomerado de cromatina, la **cromatina sexual (corpúsculo de Barr)** en la periferia del núcleo.

Correlaciones clínicas

Se ha observado que las personas que hacen ejercicio y las que tienen una educación de grado superior parecen tener **telómeros** más largos, mientras que los fumadores crónicos, las personas que consumen alcohol en exceso y las que se encuentran bajo niveles muy altos de estrés tienen telómeros más cortos. Se ha sugerido que las personas con telómeros más cortos tienden a tener menor esperanza de vida.

En algunas personas, en su mayoría hombres, el cromosoma X muestra una zona más estrecha cerca de su extremo. Alrededor del 80% de los hombres que poseen estos cromosomas X tienen discapacidad intelectual y muestran una menor capacidad para realizar determinadas tareas, son hiperactivos y tienen una conducta ansiosa. Este trastorno se conoce como el **síndrome del cromosoma X frágil** debido a la morfología del cromosoma X, cuya punta parece estar casi rota. La región alterada del cromosoma X es el locus del **gen FMR1 (gen de la discapacidad intelectual del cromosoma X frágil 1)** que codifica la **proteína FMR.** Esta proteína reprime la traducción de ciertos ARNm, inhibiendo así la síntesis de proteínas citoesqueléticas en las sinapsis y, de este modo, interfiere con la plasticidad neuronal.

El estudio microscópico de los núcleos en interfase de las células de las mujeres muestra una parte de cromatina enrollada de forma muy compacta, la **cromatina sexual (corpúsculo de Barr),** la parte inactiva de los dos cromosomas X. Las células epiteliales obtenidas de la mucosa de la mejilla y los neutrófilos de los frotis sanguíneos son especialmente útiles para el estudio de la cromatina sexual. Esta cromatina se observa en el borde de la envoltura nuclear en los frotis de células epiteliales de la boca y como una pequeña evaginación con forma de palillo de tambor de los núcleos de los neutrófilos. Hay que analizar varias células para observar la cromatina sexual, porque el cromosoma X debe estar en la orientación adecuada para que pueda apreciarse.

Ploidía

Las células que contienen la dotación completa de cromosomas (46) se denominan **diploides (2n).** Las células germinales (ovocitos o espermatozoides maduros) son **haploides (1n),** es decir, solo está presente un miembro de cada uno de los pares homólogos de cromosomas. Tras la fecundación, el número cromosómico vuelve a ser diploide (2n) cuando se unen los núcleos de las dos células germinales.

Algunos alcaloides, como la colchicina (un derivado vegetal), detienen la división celular en la metafase de la mitosis cuando los cromosomas están condensados al máximo, lo que permite el emparejamiento y la numeración de los cromosomas mediante un sistema convencional de **cariotipado,** un análisis del número de cromosomas (v. fig. 3.11).

Correlaciones clínicas

Uno de los detalles que pueden observarse en el cariotipo es la **aneuploidía,** un número anormal de cromosomas. Por ejemplo, los individuos con **síndrome de Down** tienen un cromosoma 21 extra **(trisomía 21);** manifiestan discapacidad intelectual, manos rechonchas y muchas malformaciones congénitas, especialmente del corazón, entre otras manifestaciones.

Algunos síndromes se asocian a anomalías del número de cromosomas sexuales. Cuando una persona posee tres cromosomas sexuales **(XXY)** se produce el **síndrome de Klinefelter.** Estos pacientes presentan el fenotipo masculino, pero no desarrollan los caracteres sexuales secundarios y suelen ser estériles. El **síndrome de Turner** es otro ejemplo de aneuploidía denominada **monosomía** de los cromosomas sexuales. El cariotipo solo muestra un cromosoma sexual **(XO).** Estas personas son mujeres cuyos ovarios nunca se desarrollan y tienen mamas poco desarrolladas, un útero pequeño y discapacidad intelectual.

Ácido desoxirribonucleico

El ADN, el material genético de la célula, se encuentra en el núcleo, donde actúa como un molde para la transcripción del ARN.

El ADN está compuesto de dos tipos de bases: las **purinas** (adenina y guanina) y las **pirimidinas** (citosina y timina). Se establece una doble hélice mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre las bases complementarias en cada cadena de la molécula de ADN. Estos enlaces se forman entre la **adenina (A)** y la **timina (T),** y entre la **guanina (G)** y la **citosina (C).**

Genes

La información biológica que se transmite de una generación celular a la siguiente, las unidades de la herencia, se encuentran en regiones específicas de la molécula de ADN llamadas **genes.** Cada gen representa un segmento específico de la molécula de ADN que codifica la síntesis de una proteína en particular, así como las secuencias reguladoras responsables de su expresión. La disposición secuencial de las bases que constituyen el gen representa la secuencia de aminoácidos de la proteína. El código genético está diseñado de tal manera que un triplete de bases consecutivas, un **codón,** representa un aminoácido determinado. Cada aminoácido está representado por un codón diferente. El conjunto completo de genes, es decir, tanto los **segmentos o secuencias codificantes** como los **no codificantes** del ADN, se conoce como **genoma.** Los segmentos codificantes poseen los codones que determinan la secuencia de aminoácidos de una proteína (o polipéptido), y los segmentos no codificantes tienen funciones reguladoras o de otro tipo.

Actualmente, los datos indican que el genoma humano contiene alrededor de 25.000 genes, todos ellos secuenciados y mapeados, lo cual representa solo el 2% del genoma; el 98% restante tiene funciones reguladoras o de otro tipo.

Epigenética

La **epigenética** es un campo de estudio relativamente joven que explora los cambios hereditarios inducidos químicamente que se producen en el genoma sin alterar la secuencia de nucleótidos de la molécula de ADN. Estos cambios están causados por la adición de moléculas pequeñas, como **grupos metilo** o **grupos acetilo,** a las histonas que componen el núcleo de la cromátida. Estas pequeñas moléculas actúan como marcadores que silencian los genes o causan la expresión de los genes que se enrollan alrededor de las histonas metiladas o acetiladas. No solo pueden añadirse durante la embriogénesis, sino también en el individuo adulto. Pueden deberse a agresiones ambientales, como sustancias tóxicas, o a estímulos del entorno, como el estrés. Es importante tener en cuenta que se trata de alteraciones hereditarias, de la misma manera que se heredan las mutaciones en la secuencia de nucleótidos del ADN. La metilación tiende a silenciar los genes, mientras que la acetilación facilita su expresión.

Correlaciones clínicas

Pruebas recientes han demostrado que en los suicidas el grado de **metilación de los cromosomas** de su **hipocampo** (la parte del cerebro responsable de la formación de la memoria) era mayor que en los individuos control que murieron repentinamente, pero no por suicidio.

En otro estudio se demostró que el grado de **metilación de los cromosomas** era mayor en los niños que habían crecido en un orfanato que en el grupo control formado por niños que crecieron en casa de sus padres biológicos. La mayoría de los genes metilados estaban relacionados con el **desarrollo del cerebro** y la **función neural.** Aunque la herencia de estos rasgos no se ha comprobado en los seres humanos, los estudios en ratones han demostrado que las alteraciones epigenéticas relacionadas con el estrés se transmiten de los padres a las crías.

Ácido ribonucleico

El ARN es similar al ADN, excepto en que es monocatenario, una de sus bases es uracilo en lugar de timina, y su azúcar es la ribosa en lugar de la desoxirribosa.

El **ARN** es similar al ADN, ambos están formados por una secuencia lineal de nucleótidos, pero el ARN es monocatenario y su azúcar es la ribosa, no la desoxirribosa. Una de las bases, la timina, se sustituye por uracilo (U) que, como la timina, es complementario de la adenina. Hay dos tipos principales de ARN, el **ARN codificante** y el **ARN no codificante.** El ARN codificante, que se denomina ARNm, lleva el código para la síntesis de proteínas. El ARN no codificante colabora en la síntesis de proteínas (ARN de transferencia y ARN ribosómico), así como en las funciones de regulación (tabla 3.1).

Tabla 3.1

Tipos de ARN

Abreviatura	Nombre	Función
ARNm	ARN mensajero	ARN codificante que sirve como molde para la síntesis de proteínas
ARNr	ARN ribosómico	Se combina con proteínas para formar las dos subunidades ribosómicas que intervienen en la síntesis de proteínas
ARNt	ARN de transferencia	Se une a los aminoácidos para transportarlos a los sitios correctos del ARNm en la síntesis de proteínas
miARN	micro-ARN	Segmentos de ARN cortos (de 19 a 25 nucleótidos) que tienen funciones reguladoras bloqueando la síntesis de proteínas; también promueven la carcinogénesis mediante el bloqueo de las rutas de la apoptosis
ARNsi	ARN pequeño de interferencia, conocido también como ARN de silenciamiento	Segmentos cortos de ARN bicatenario (de 20 a 22 nucleótidos) que interfieren en la síntesis de proteínas. Son liberados por virus o son transposones que entran en la célula. Hay ARNsi sintéticos que se fabrican con fines terapéuticos
ARNlinc, también conocido como ARNlnc	ARN no codificante intergénico largo ARN no codificante largo	ARN de cadena larga (≥200 nucleótidos) que regula la carcinogénesis y la embriogénesis y también inactiva el segundo cromosoma X en las mujeres
ARNpi	ARN de interacción con piwi	Interfiere en la expresión de los transposones; facilita la colocación de marcadores epigenéticos en los cromosomas

El ADN del núcleo sirve como un molde para la síntesis de una cadena complementaria de ARN, un proceso llamado **transcripción.** La síntesis de los tres tipos de ARN es catalizada por tres **ARN polimerasas** diferentes:

- El **ARN mensajero (ARNm)** por la ARN polimerasa II.
- El **ARN de transferencia (ARNt)** por la ARN polimerasa III.
- El **ARN ribosómico (ARNr)** por la ARN polimerasa I.

En general, el mecanismo de transcripción es el mismo para los tres tipos de ARN. Cabe señalar que solo el ARNm se transcribe a partir de los **segmentos codificantes** del ADN. El ARNr, el ARNt y los ARN reguladores se transcriben de los **segmentos no codificantes** del ADN.

ARN mensajero

El ARNm lleva el código genético desde el núcleo hasta el citoplasma para actuar como un molde para la síntesis de proteínas.

El **ARNm** sirve como intermediario para transportar la información genética codificada en el ADN, que especifica la secuencia primaria de las proteínas, desde el núcleo hasta la maquinaria de síntesis de proteínas situada en el citoplasma (v. fig. 3.12). Cada ARNm es una copia complementaria de la región de la molécula de ADN que codifica una sola proteína o un conjunto de proteínas. Por tanto, una molécula de ARNm consta de una serie de codones en la que cada codón se corresponde con un determinado aminoácido. También contiene un **codón de inicio** (AUG), que es necesario para que comience la síntesis de proteínas, y uno o más **codones de parada** (UAA, UAG o UGA), que indican la finalización de la síntesis de proteínas. Una vez formado en el núcleo, el ARNm se transporta al citoplasma, donde se traduce en la proteína (v. cap. 2).

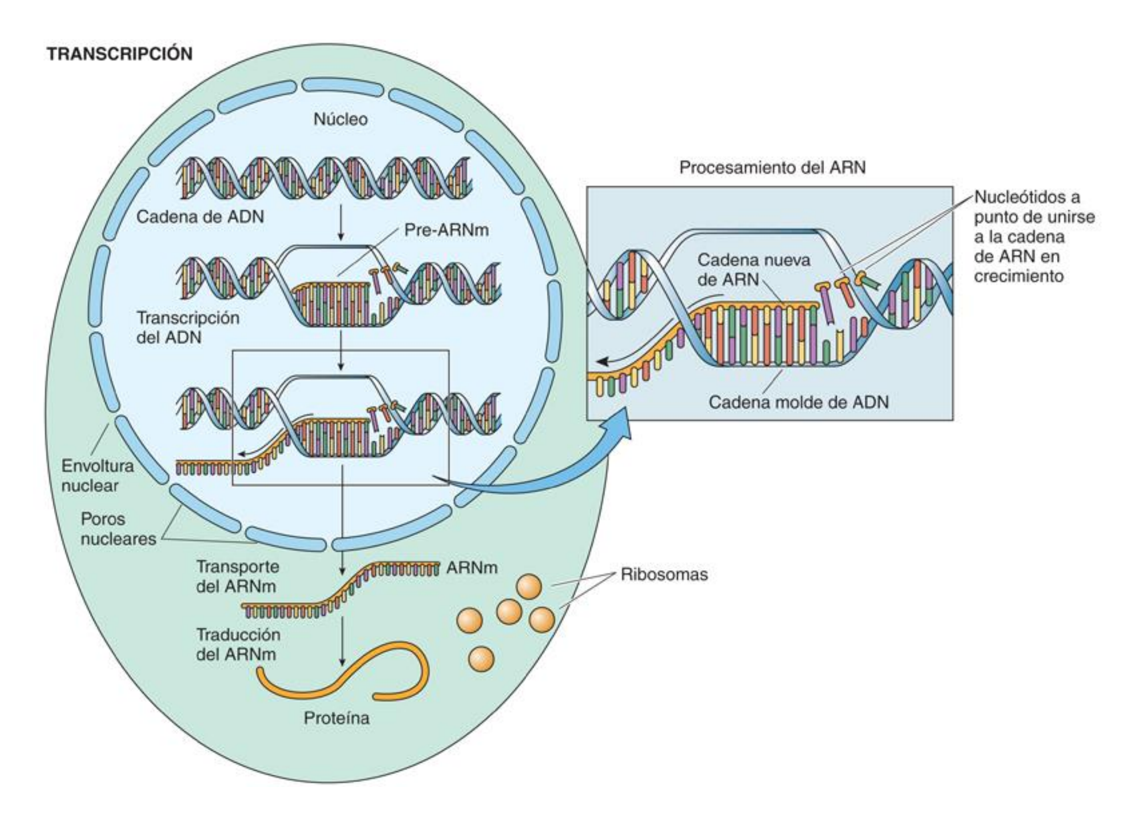


FIG. 3.12 Transcripción del ADN. Esquema que ilustra la transcripción del ADN en ARN mensajero (ARNm). (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994.)

Transcripción

La transcripción empieza en un triplete de ADN correspondiente al **codón de inicio** AUG y termina cuando la enzima ARN polimerasa II reconoce un sitio **finalizador de la cadena** complementario a los codones de parada UAA, UAG o UGA. Cuando la enzima alcanza el finalizador o terminador de la cadena, se libera de la molécula de ADN, lo que permite que se repita el proceso de transcripción. Al mismo tiempo, la cadena de ARN recién formada (conocida como **transcrito primario**) se libera de la molécula de ADN, y queda libre en el nucleoplasma.

El transcrito primario es el **ARN mensajero precursor (pre-ARNm),** que contiene tanto **exones** (segmentos codificantes) como **intrones** (segmentos no codificantes). Para eliminar los intrones y empalmar los exones, el pre-ARNm y las proteínas de procesamiento nucleares deben formar complejos conocidos como **partículas de ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas** (**hnRNP**, *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein particles*) que inician el **empalme del ARN** *(RNA splicing)*, reduciendo así la longitud de la molécula de pre-ARNm. En el procesamiento posterior participan los **espliceosomas,** complejos de cinco **partículas de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas** (**snRNP**, *small nuclear ribonucleoprotein particles*) y un gran número de **factores de unión no snRNP** que colaboran en el mecanismo de unión para producir la **ribonucleoproteína mensajera (RNPm).** Por último, las proteínas de procesamiento nucleares se eliminan del complejo, dejando el ARNm preparado para ser transportado fuera del núcleo a través de los complejos del poro nuclear (v. fig. 3.12).

Se pensaba que los intrones que se habían eliminado de la transcripción del ARN primario no tenían ninguna función, a pesar de que representan alrededor del 95% o más del ARN de los genes codificantes de proteínas. Ahora se sabe que, aunque estos segmentos de ARN intrónicos no codifican proteínas, llevan a cabo, en paralelo, funciones de regulación junto con las proteínas reguladoras. Su función puede estar relacionada con la diferenciación, el desarrollo, la expresión genética y la evolución.

ARN de transferencia

El ARNt lleva los aminoácidos activados al complejo ribosoma/ARNm, lo que da lugar a la formación de la proteína.

El **ARNt** es una molécula pequeña de ARN transcrita a partir del ADN por la ARN polimerasa III. Tiene unos 80 nucleótidos de longitud y se pliega sobre sí misma para asemejarse a una hoja de trébol con el emparejamiento de bases entre algunos de sus nucleótidos.

Dos regiones del ARNt tienen una importancia especial. Una de ellas, el **anticodón,** reconoce el codón del ARNm; la otra es la región que lleva el aminoácido, que reside en el extremo 3′ de la molécula. El ARNt se aminoacila en el citoplasma y también en el núcleo. Se cree que esto es un paso de «edición» *(proofreading)* que facilita la lectura funcional en el citoplasma. Después, el ARNt transfiere aminoácidos activados al complejo ribosoma-ARNm, donde se incorporan a la cadena polipeptídica que forma la proteína (v. cap. 2).

ARN ribosómico

El ARNr se asocia a proteínas y enzimas en el núcleo para formar los ribosomas.

El **ARNr** es sintetizado en el nucléolo por la ARN polimerasa I (fig. 3.13). El transcrito primario se llama ***ARNr 45S* (pre-ARNr),** una molécula enorme compuesta de aproximadamente 13.000 nucleótidos. Las proteínas ribosómicas sintetizadas en el citoplasma son transportadas a través de los complejos del poro nuclear al núcleo y desde allí al nucléolo para unirse a una molécula de ARNr 5S. Una vez allí, se asocian a las moléculas de ARNr 45S, formando una **partícula de ribonucleoproteína (RNP)** muy grande. Esta RNP es procesada por varias moléculas residentes en precursores de las subunidades ribosómicas mayores y menores en el nucléolo. Después, las subunidades ribosómicas menores ensambladas, constituidas por ARNr 18S y otras proteínas ribosómicas, se transportan desde el nucléolo al citoplasma a través de los complejos del poro nuclear. Del mismo modo, los ARNr 28S, 5.8S y 5S restantes, junto con proteínas ribosómicas, se ensamblan en las subunidades ribosómicas mayores y se transportan fuera del núcleo, al citoplasma, por medio de los complejos del poro nuclear.

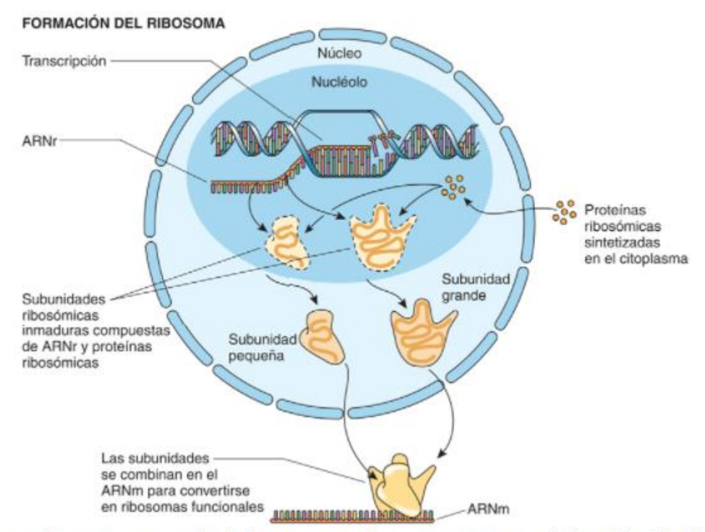


FIG. 3.13 Formación de los ribosomas. Esquema representativo de los procesos nucleares que acontecen en la formación de los ribosomas. (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994.)

ARN reguladores

Hay varios tipos de ARN reguladores, como los micro-ARN (miARN), el ARN de interferencia pequeño (ARNsi, *small interference;* también conocido como silenciador), el ARN intergénico no codificante grande (ARNlinc, *large intergenic noncoding;* también conocido como ARN no codificante largo [ARNlnc, *long noncoding*]) y el ARN de interacción con piwi (ARNpi, *piwi-interacting RNA*). Todos ellos son no codificantes, lo que significa que ninguno se traduce en proteínas (v. tabla 3.1).

Los **miARN,** como su nombre indica, generalmente son segmentos muy cortos de ARN, formados por solo 19-25 nucleótidos. Constituyen un amplio grupo de ARN reguladores de más de 1.000 miembros, cada uno con una función específica. O bien se transcriben a partir del ADN o se forman a partir de los intrones que se unen a partir del pre-ARNm como largas secuencias de nucleótidos conocidas como **miARN primario (pri-miARN).** Los pri-miARN se procesan en el núcleo para formar pre-miARN, compuestos aproximadamente de 70 nucleótidos, y se exportan a través de complejos del poro nuclear, un proceso que necesita energía y que utiliza la proteína lanzadera **exportina-5.** Una vez en el citoplasma, el pre-miARN es modificado por la **enzima ARNasa III** conocida como **dicer,** que genera dos cadenas de nucleótidos, cada una con dos extremos libres. Las dos cadenas se separan y una de ellas se elimina, mientras que dicer facilita que la otra cadena, que ahora se denomina **miARN,** forme un complejo miARN-proteína, que se conoce como **complejo de silenciamiento inducido por ARN** (**RISC,** *RNA-induced silencing complex*)-**miARN.** El RISC-miARN lleva a cabo la unión del miARN al ARNm por medio de la formación de enlaces de nucleótidos complementarios. Los nucleótidos del miARN no tienen que coincidir perfectamente con la secuencia de nucleótidos del ARNm; de hecho, en los mamíferos el emparejamiento no es perfecto. La presencia del complejo RISC-miARN en el ARNm no solo bloquea la síntesis de proteínas, sino que también facilita la degradación rápida del ARNm y, de ese modo, inhibe la expresión de los genes. Además de bloquear la síntesis de proteínas, el miARN interfiere en la capacidad de las células para entrar en apoptosis, las hace «inmortales» y puede fomentar así la formación de tumores. Otros miARN suprimen la metástasis en algunos cánceres de mama humanos. Los miARN también facilitan o interfieren en algunos procesos de señalización celular.

Correlaciones clínicas

No todos los miARN son sintetizados por células del organismo; de hecho, algunos entran en el cuerpo como parte del proceso digestivo. Se ha demostrado que ciertos miARN de origen vegetal, que fueron ingeridos por los pacientes, se hallan en su estado original en la sangre de dichos individuos. Un ejemplo de un miARN, conocido como **MIR168a,** presente en el arroz, abunda en la sangre de individuos cuyas dietas incluyen arroz. Estos miARN se unen al receptor de la **proteína adaptadora 1 de ARNm de la lipoproteína de baja densidad (LDL)** en el hígado, cuyo producto proteico es responsable de la eliminación de LDL de la sangre.

Recientemente, algunos investigadores han creado **ARNsi,** que actúan como los ARNsi introducidos naturalmente, formando el **complejo ARNsi de silenciamiento inducido por ARN (RISC-ARNsi)** que complementa regiones del ARN que los investigadores quieren silenciar. Parece que estos ARNsi sintéticos aportarán beneficios terapéuticos en la lucha contra ciertas enfermedades.

Un tipo de ingeniería genética que supone la síntesis de una molécula de ARN cuyos nucléotidos complementan la región de interés del genoma humano se lleva a cabo por proteínas conocidas como **proteínas Cas** (**proteínas asociadas al CRISPR**, acrónimo en inglés de ***repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y espaciadas regularmente,*** *clustered regularly interspaced short palindromic repeats)*. Las proteínas Cas asociadas a la molécula de ARN sintética buscan las regiones complementarias de la molécula de ADN y el complejo escinde las secuencias de nucleótidos de ADN diana. Las modalidades terapéuticas futuras incluyen la sustitución de la región de ADN escindida por un parche corregido de la secuencia de ADN, eliminando no solo la secuencia causante de la enfermedad, sino además aportando la acción correctora para reparar el gen mutado.

Los **ARNsi** son similares a los miARN en que inicialmente son bicatenarios y tienen aproximadamente 20-22 nucleótidos de longitud. Por lo general, son liberados por virus o son transposones que entran en la célula y se unen a RISC, formando un complejo RISC-ARNsi. Estos complejos se unen de forma complementaria al ARNm e interfieren en la síntesis de proteínas. Además, al igual que los complejos RISC-miARN, aceleran la degradación del ARNm al que están unidos e inhiben la expresión genética.

Los **ARNlinc** son cadenas largas formadas por 200 o más nucleótidos. Aunque algunos investigadores creen que estos ARNlinc no tienen ninguna función y están destinados a degradarse, otros han demostrado que se conocen por lo menos unos 35.000; algunos están presentes en el núcleo y otros se encuentran en el citoplasma. Esto sugiere que muchos de ellos deben tener funciones metabólicas; de lo contrario, no se habrían conservado durante la evolución. Se sabe que al menos dos, H19 y Xist (transcrito específico del cromosoma X inactivo), tienen funciones importantes, el primero en la carcinogénesis y la embriogénesis, y el segundo en la inactivación del segundo cromosoma X en las mujeres.

Correlaciones clínicas

H19, aunque está presente en los dos cromosomas, el materno y el paterno, se expresa solamente en el materno. Se cree que actúa como un regulador de la expresión génica a nivel cromosómico reclutando grupos de proteínas reguladoras de la transcripción, estimulando o inhibiendo así la formación de ARNm. H19 se expresa a niveles muy altos en las células malignas de los cánceres de esófago, colon, vejiga, hígado, ovario, pulmón, testículo, mama y útero.

El ARNlinc **Xist** es especialmente activo en las mujeres como un producto de uno de los dos cromosomas X, en concreto el que se silenciará. Aunque el proceso de inactivación del segundo cromosoma X no se conoce bien, se sabe que Xist se une a un complejo proteínico, conocido como **complejo represor de polycomb 2 (PRC2),** que inactiva el cromosoma en cuestión mediante la formación de un cerco microscópicamente visible que rodea el cromosoma y que permanece unido a este en sitios específicos. Curiosamente, se permite la expresión de algunos genes, y se ha observado que estos segmentos cromosómicos sobresalen fuera del este cerco.

El ARNpi tiene alrededor de 25-30 nucleótidos de longitud y forma un grupo muy grande de ARN en los mamíferos, con más de 50.000 miembros. En los mamíferos se localizan principalmente en los testículos y en los ovarios, y se encuentran tanto en el citosol como en el núcleo. No se conocen sus funciones exactas, pero se cree que reprimen la expresión de genes y que participan en la formación de los espermatozoides.

Se sabe que el ARNpi recluta y se une a la **proteína piwi.** El complejo ARNpi-proteína piwi migra a sitios específicos del ADN y recluta una serie de proteínas que ponen en estos sitios **marcas epigenéticas** en las histonas. Estas marcas epigenéticas se convierten en marcas permanentes en los cromosomas y hacen que ese gen en particular se silencie o se exprese.

Correlaciones clínicas

En 2015 se desarrolló y se adaptó desde los microorganismos un instrumento de edición del genoma molecular conocido como **CRISPR/Cas9** (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y espaciadas regularmente/CRISPR asociada a la proteína 9). El CRISPR/Cas9 es una herramienta de empalme de ADN molecular en la que la enzima Cas9 posee la capacidad de cortar cualquier región específica de la molécula de ADN y reemplazarla por otros nucléotidos. Aunque durante muchos años se ha dispuesto de herramientas de edición del genoma, el CRISPR/Cas9 es una herramienta mucho más rápida, barata y fiable. De hecho, modificaciones recientes del sistema han permitido a los investigadores reemplazar nucléotidos individualmente; es de prever que, a la larga, sea factible reparar mutaciones puntuales, como la responsable de la anemia drepanocítica, curando de este modo a los pacientes con dicha anomalía. O «anomalías de un solo gen» como la hemofilia y la fibrosis quística, así como anomalías de múltiples genes, como el cáncer, la enfermedad cardiovascular y algunas enfermedades autoinmunes, que están empezando a beneficiarse de este editor del genoma.

Nucleoplasma

El nucleoplasma consta de gránulos de intercromatina y pericromatina, agua, snRNP, cuerpos de Cajal y la matriz nuclear.

El **nucleoplasma,** separado del citoplasma por la envoltura nuclear, es una sustancia algo viscosa que rodea los cromosomas y el nucléolo, y está formada por gránulos de intercromatina y pericromatina, agua, snRNP, cuerpos de Cajal, ribonucleoproteínas (RNP) y la matriz nuclear.

Los **gránulos de intercromatina (GI)** se encuentran en grupos dispersos por todo el núcleo entre el material de la cromatina y parece que están conectados entre sí por finas fibrillas que tienen de 20 a 25 nm de diámetro. Están compuestos de proteínas ribonucleares y una serie de enzimas, como ATPasa, GTPasa, β-glicerofosfatasa y NAD-pirofosfatasa. Su función no está clara.

Los **gránulos de pericromatina (GPC)** son partículas electrodensas de 30 a 50 nm de diámetro localizadas en los márgenes de la heterocromatina. Estas están rodeadas por un halo de 25 nm de anchura de una región menos densa. Se componen de fibrillas densamente empaquetadas de ARN 4,7S de bajo peso molecular que forman complejos con dos péptidos, que se asemejan a las **ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNP).**

Las **partículas de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP)** participan en la unión, la escisión y el transporte de las hnRNP. Aunque la mayoría de las snRNP se encuentran en el núcleo, algunas se limitan a los nucléolos. Las ribonucleoproteínas son ARN con su proteína asociada, como el ARNm y sus proteínas protectoras.

Los **cuerpos de Cajal (espiralados)** son estructuras pequeñas situadas en la proximidad del nucléolo. Se asocian a la formación de la enzima telomerasa, a la cual probablemente dirigen a los extremos de los cromosomas. También pueden organizar componentes del núcleo como preparación para la transcripción.

Matriz nuclear

Los componentes estructurales de la **matriz nuclear** comprenden el complejo lámina nuclear-poro, nucléolos residuales, redes de RNP residuales y elementos fibrilares. El núcleo posee un retículo nucleoplasmático que se continúa con el RE del citoplasma y la envoltura nuclear. Este retículo almacena iones calcio que se localizan y actúan dentro del núcleo. Además, posee receptores para el inositol 1,4,5-trifosfato que regulan las señales de calcio dentro de ciertos compartimentos del núcleo y específicamente en regiones dedicadas al transporte de proteínas, la transcripción de determinados genes y posiblemente otras más.

Desde el punto de vista funcional, la matriz nuclear se asocia a los sitios de replicación del ADN, la transcripción y el procesamiento del ARNr y el ARNm, la unión al receptor de esteroides, las proteínas de choque térmico, la unión a carcinógenos, virus de ADN y proteínas virales. Esta lista no es completa y no aborda la naturaleza funcional de cada una de estas asociaciones, porque todavía no están claras. Sin embargo, se ha indicado que el núcleo puede contener muchos subcompartimentos interactivos que funcionan espacial y temporalmente de forma estrechamente coordinada para facilitar la expresión de los genes.

Nucléolo

El nucléolo es una estructura nuclear no delimitada por membrana que se tiñe intensamente y que participa en la síntesis del ARNr y en el ensamblaje de las unidades ribosómicas menores y mayores.

El **nucléolo,** una estructura densa sin membrana situada en el núcleo, se observa solo durante la interfase, porque se desvanece durante la división celular. Su tinción es basófila con hematoxilina y eosina, y contiene abundante ARNr y proteínas. Solo contiene pequeñas cantidades de ADN, el cual también es inactivo y por tanto no se tiñe con la tinción de Feulgen. Por lo general, no suele haber más de dos o tres nucléolos por célula; sin embargo, su número, tamaño y forma suelen ser específicos de especie y se relacionan con la actividad de síntesis de la célula. En las células que están sintetizando activamente proteínas, el nucléolo puede ocupar hasta el 25% del volumen nuclear. Las regiones que se tiñen densamente son la **cromatina asociada al nucléolo,** que está siendo transcrita en ARNr (v. figs. 3.4 y 3.5). En las regiones que se tiñen de color pálido se encuentran los extremos de los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22 (en los seres humanos), que contienen las **regiones de organización nucleolar,** donde están situados los loci de los genes que codifican el ARNr.

Las subunidades ribosómicas de la célula se organizan y se ensamblan dentro del nucléolo, excepto las situadas en las mitocondrias. Además, el nucléolo es el lugar de síntesis de algunos ARN reguladores; la regulación de algunos procesos del ciclo celular, como la citocinesis; la inactivación de las cinasas dependientes de ciclina mitóticas por medio del secuestro e inactivación de las proteínas reguladoras del ciclo celular; la modificación de los ARN pequeños que moderan y modifican el pre-ARNr; el ensamblaje de las RNP; participa en las exportaciones nucleares y en el control del proceso de envejecimiento.

Correlación clínica

Algunos autores consideran que la región del ADN que codifica el ARNr en el nucléolo puede volverse inestable, acelerando así el proceso de envejecimiento. En las células malignas, el nucléolo puede hipertrofiarse. Además, se sabe que, en las células tumorales, las regiones organizadoras nucleolares se hacen más grandes y numerosas, lo que indica un pronóstico clínico peor.

Ciclo celular

El ciclo celular es una serie de acontecimientos que se producen dentro de la célula y que la preparan para la división en dos células hijas.

El **ciclo celular** se divide en dos grandes acontecimientos: la **mitosis,** el corto período de tiempo durante el cual se dividen el núcleo y el citoplasma de la célula, dando lugar a dos **células hijas,** y la **interfase,** un período más largo durante el cual la célula aumenta su tamaño y contenido, y replica su material genético (fig. 3.14). Para que una célula entre en el ciclo celular, debe ser impulsada por una molécula de señalización conocida como **mitógeno.** Hay al menos 50 moléculas diferentes que actúan como mitógenos. Algunas son tan sumamente específicas que solo promueven una única población de células, como la **eritropoyetina,** que promueve la división celular en las células progenitoras eritroides responsables de la formación de los eritrocitos. Otras son menos específicas y pueden inducir mitosis en diversas células, como el **factor de crecimiento epidérmico,** que puede inducir a las células epiteliales y de otras estirpes a entrar en el ciclo celular. La mayoría de los mitógenos se unen a receptores de superficie celular que transducen la señal intracelularmente, provocando la respuesta del sistema del segundo mensajero que activará la síntesis de **proteínas reguladoras de la transcripción,** como **Myc,** responsable de inducir a la célula para producir factores que inician la entrada en el ciclo celular.

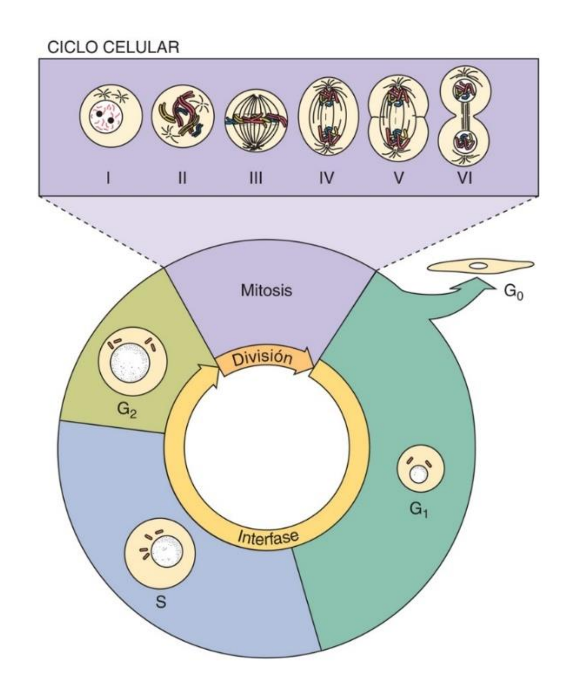


FIG. 3.14 Ciclo celular. Diagrama que ilustra el ciclo celular en células que se dividen activamente. Las que no se dividen, como las neuronas, dejan el ciclo celular para entrar en la fase G_0 (fase de reposo). Otras células, como los linfocitos, pueden volver al ciclo celular.

Puede considerarse que el ciclo celular empieza cuando termina la telofase de la **mitosis (M),** después de lo cual la célula entra en la interfase. La interfase se subdivide en tres fases:

- **Fase G_1 *(gap),*** cuando se inicia la síntesis de macromoléculas esenciales para la duplicación del ADN.
- **Fase S (de síntesis),** cuando se duplica el ADN.
- **Fase G_2,** cuando la célula se prepara para la mitosis.

Se dice que las células que han salido del ciclo celular están en una etapa de reposo, la fase **G_0 *(outside),*** o la **fase estable.** Las células altamente diferenciadas después del último acontecimiento mitótico pueden dejar de realizar la mitosis durante mucho tiempo (p. ej., se dice que las neuronas y las células del músculo esquelético están en un estado G_0 **diferenciado terminalmente**) o brevemente (p. ej., ciertas células madre hematopoyéticas), volviendo posteriormente al ciclo celular.

Interfase

La interfase, el tiempo entre los procesos de la mitosis, se subdivide en tres fases: *gap* 1, síntesis y *gap* 2.

Fase G_1

La fase G_1 (gap 1) es un período de crecimiento celular, síntesis de ARN y otros acontecimientos para la preparación de la siguiente mitosis.

Las células hijas que se forman tras la mitosis entran en la **fase G_1**. Durante esta fase, las células sintetizan ARN, proteínas reguladoras esenciales para la replicación del ADN y enzimas necesarias para llevar a cabo estas actividades de síntesis. Así, la célula recupera su volumen normal, que había disminuido cuando la célula se dividió en dos en la mitosis. Además, en esta fase se restablecen los nucléolos. Los centríolos empiezan a duplicarse, un proceso que se completa en la **fase G_2**.

Los factores desencadenantes que inducen a la célula a entrar en el ciclo celular pueden ser: 1) una fuerza mecánica (p. ej., el estiramiento del músculo liso); 2) una lesión del tejido (p. ej., isquemia), y 3) la muerte celular. Todos ellos producen la liberación de ligandos por las células señalizadoras en el tejido implicado. Con frecuencia, estos ligandos son factores de crecimiento que inducen indirectamente la expresión de **protooncogenes,** los genes responsables de controlar las vías de proliferación celular. Las mutaciones en los protooncogenes que permiten a la célula escapar del control del proceso proliferativo y dividirse sin restricciones son las responsables de muchos tipos de cáncer. Estos protooncogenes mutados se conocen como **oncogenes.**

Las moléculas de señalización que estimulan la proliferación se unen a los receptores de la superficie de la célula diana y activan **rutas de transducción de señal** descritas en el capítulo 2. Así, las señales extracelulares que se generan en la superficie celular se transducen en procesos intracelulares, la mayoría de los cuales implican la activación secuencial de una cascada de **proteína cinasas** citoplásmicas. Estas cinasas activan una serie de **factores de transcripción** intranucleares que regulan la expresión de los protooncogenes, dando lugar a la división celular.

La capacidad de la célula para comenzar y avanzar a través del ciclo celular está gobernada por la presencia y la interacción de un grupo de proteínas relacionadas conocidas como **ciclinas,** con **cinasas dependientes de ciclina (CDK)** específicas que se enumeran en la tabla 3.2.

Tabla 3.2

Ciclinas, cinasas dependientes de ciclina (CDK) y el ciclo celular

Fase	Ciclina unida a CDK	Efecto
Fase G_1 inicial	Ciclina D a CDK4 y CDK6	La célula puede entrar y progresar en la fase S
Fase G_1 tardía	Ciclina E a CDK2	
Fase S	Ciclina A a CDK2 y CDK1	La célula puede abandonar la fase S e inducir la formación de ciclina B
Fase G_2	Ciclina B a CDK1	La célula puede abandonar la fase G_2 y entrar en la fase M

Una vez que las ciclinas han realizado sus funciones, entran en la ruta ubicuitina-proteasoma, donde se degradan. La célula también utiliza mecanismos de control de calidad, conocidos como **puntos de control,** para evitar una transición prematura entre las fases (tabla 3.3). Estos puntos de control garantizan que los procesos esenciales se completen adecuadamente antes de permitir a la célula progresar de una fase a la siguiente. Cuando el mecanismo de control de calidad descubre un error, la célula no puede abandonar la fase correspondiente del ciclo celular en la que está a menos que se corrija el problema. Cuando el problema no puede corregirse, la célula es conducida de vuelta a la fase G_0.

Tabla 3.3

Puntos de control del ciclo celular y sus funciones

Punto de control y su fase	Función
Punto de control G_1 de daño del ADN en la fase G_1	Vigila la replicación del ADN; si se ha producido un error, puede que la célula no entre en la fase S
Punto de control S de daño del ADN en la fase S	Vigila la replicación del ADN; si se ha producido un error, puede que la célula no abandone la fase S
Punto de control de ADN no replicado en la fase G_2	Si no se ha replicado todo el ADN, puede que la célula no abandone la fase G_2
Punto de control G_2 de daño en la fase G_2	Si hay errores en el ADN duplicado, puede que la célula no abandone la fase G_2
Punto de control de la formación del huso	Si el aparato del huso mitótico no se ha acoplado correctamente, puede que la célula no abandone la fase M
Punto de control de segregación de los cromosomas	Si el cromosoma no se ha separado correctamente (adhesividad cromosómica), puede que la célula no abandone la fase M

Los mecanismos de control reales son considerablemente más elaborados y complejos; para obtener más información, consulte libros sobre biología celular y la bibliografía existente sobre el ciclo celular.

Fase S

En la fase S se produce la síntesis de ADN.

Durante la **fase S,** la fase de síntesis del ciclo celular, los **centrosomas** y el **genoma** se duplican. Todas las nucleoproteínas necesarias, incluidas las histonas, se importan y se incorporan a la molécula de ADN, formando el material de la cromatina. La célula contiene ahora el doble del complemento normal de su ADN. La cantidad de ADN presente en las células autosómicas y germinales también varía. Las células autosómicas contienen la cantidad diploide (2n) de ADN antes de la fase de síntesis (S) del ciclo celular, en la que esta cantidad (2n) de ADN se duplica (4n) en preparación para la división celular. Sin embargo, las células germinales producidas por meiosis poseen un número haploide (1n) de cromosomas y también una cantidad (1n) de ADN.

Fase G_2

La fase gap 2 (fase G_2) es el período entre el final de la síntesis de ADN y el comienzo de la mitosis.

Durante la **fase G_2** se sintetizan el ARN y las proteínas esenciales para la división celular, se almacena la energía para la mitosis, se sintetiza tubulina para el ensamblaje en los microtúbulos necesarios para la mitosis, se analiza la replicación del ADN por si contiene errores, y se reparan.

Mitosis

La mitosis es el proceso de división celular que da lugar a la formación de dos células hijas idénticas.

La **mitosis (M)** acontece cuando termina la **fase G_2** y así se completa el ciclo celular. Es el proceso por el cual el citoplasma y el núcleo de la célula se reparten por igual en dos células hijas idénticas (figs. 3.15 a 3.17). Primero se divide el material nuclear en un proceso llamado ***cariocinesis*** y después se divide el citoplasma, lo que se conoce como **citocinesis.** El proceso de la mitosis tiene cinco fases distintas: **profase, prometafase, metafase, anafase** y **telofase** (fig. 3.18).

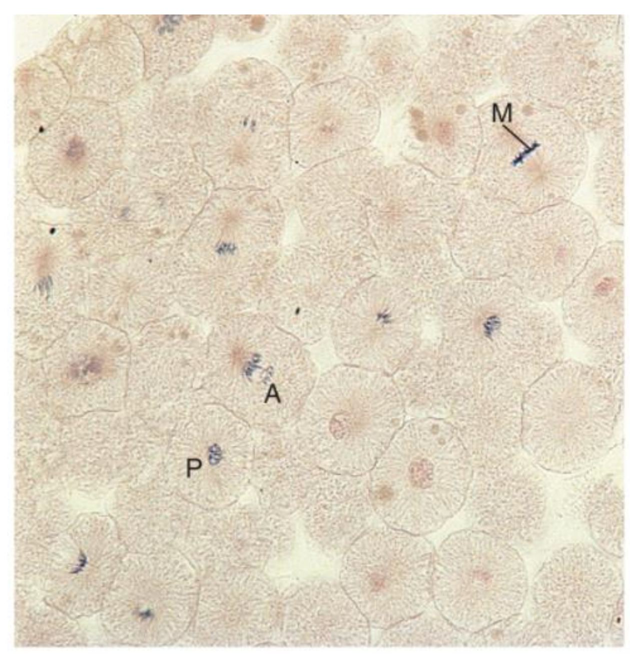


FIG. 3.15 Fases de la mitosis. Micrografía óptica (×270). Obsérvense las distintas fases: *A*, anafase; *M*, metafase; *P*, profase.

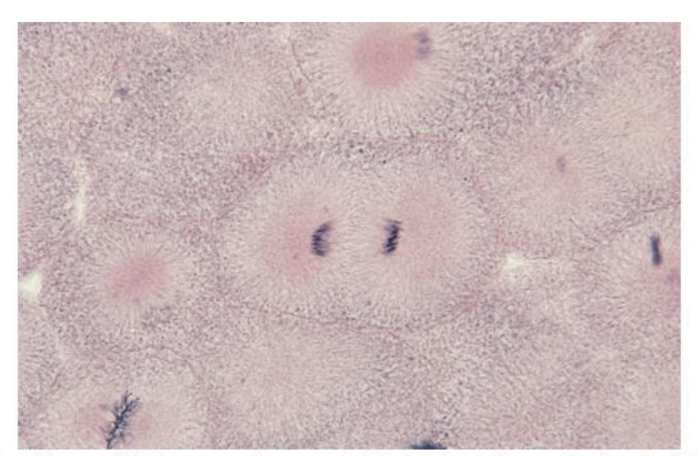


FIG. 3.16 Anafase de la mitosis (×540). Las cromátidas hermanas se han separado de la placa de metafase y están migrando, alejándose unas de otras hasta los polos opuestos.

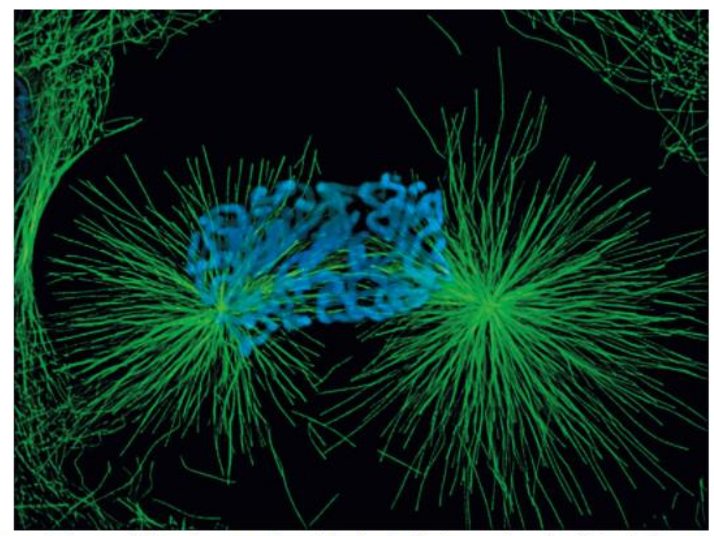


FIG. 3.17 Imagen de inmunofluorescencia de una célula en la prometafase de la mitosis. Obsérvense los microtúbulos del huso *(verde)* y los cromosomas *(azul)*. (© 1999, Dr. Alexey Khodjakov.)

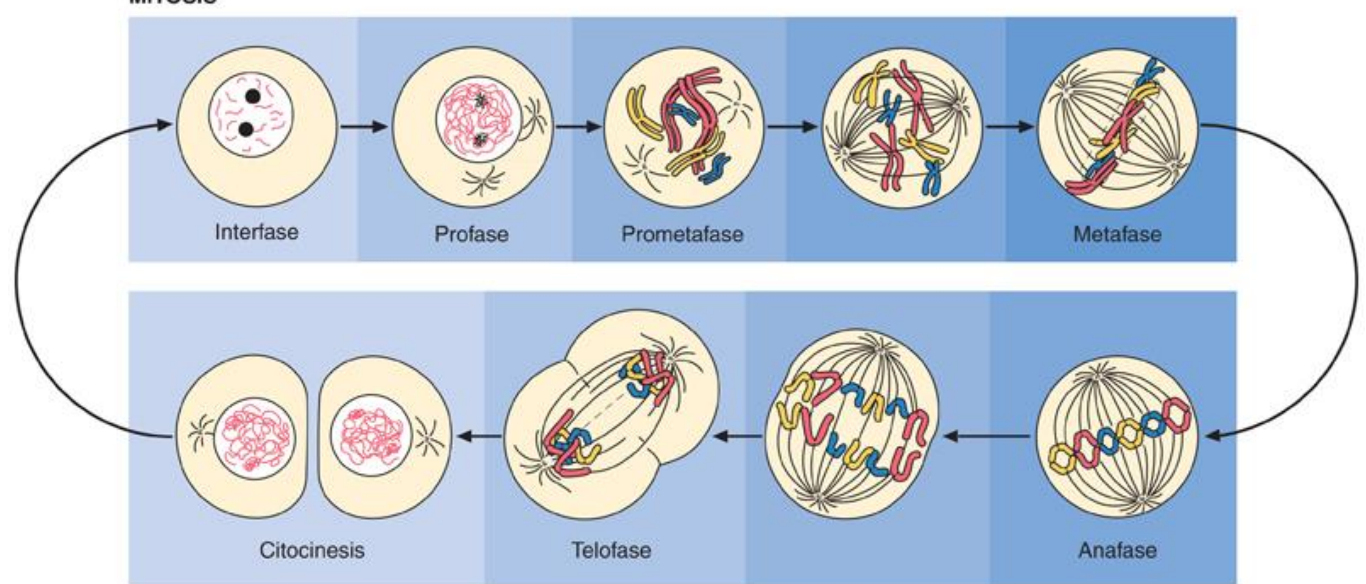


FIG. 3.18 Fases de la mitosis. Representación esquemática de la mitosis en una célula que contiene un número diploide (2n) de 6 cromosomas.

Profase

Durante la profase, los cromosomas se condensan y el nucléolo desaparece.

Al principio de la profase, los cromosomas se condensan hasta hacerse visibles microscópicamente. Cada cromosoma está formado por dos **cromátidas hermanas** paralelas, unidas entre sí en un punto a lo largo de su longitud, el **centrómero.** Cuando los cromosomas se condensan, el nucléolo desaparece. El **centrosoma** también se divide en dos regiones, y cada mitad contiene un par de **centríolos** en un mar de **anillos de tubulina γ.** Es el **centro organizador de microtúbulos** (**MTOC,** *microtubule organizing center*) de la célula (v. cap. 2). Los centrosomas migran alejándose uno del otro a los polos opuestos de la célula, donde cada uno forma un nuevo MTOC.

A partir de cada MTOC se desarrollan los microtúbulos astrales, los microtúbulos del cinetocoro y los microtúbulos polares, que dan lugar al aparato del huso mitótico.

- Se cree que los **microtúbulos astrales** que irradian hacia fuera desde el polo del huso pueden ayudar a mantener cada MTOC en su polo celular y aseguran que el aparato del huso esté correctamente orientado.
- Los microtúbulos que se unen a los cinetocoros acoplados en el centrómero de cada cromátida hermana son los **microtúbulos del cinetocoro.** Ayudan a la separación de las cromátidas hermanas durante la anafase y tiran de ellas hacia los polos opuestos de la célula. En ausencia de centríolos, el material de nucleación de los microtúbulos se dispersa en el citoplasma, los microtúbulos astrales y los microtúbulos del cinetocoro no se forman adecuadamente, y la mitosis no se realiza correctamente.
- Los **microtúbulos polares** se originan a partir de los dos MTOC situados en los polos opuestos de la célula y, cuando se alargan, se reúnen en el centro de la célula. De esta manera, se aseguran de que los dos MTOC se mantienen en sus localizaciones respectivas en los polos opuestos de la célula y no migran uno hacia el otro.

Prometafase

La prometafase comienza cuando la envoltura nuclear desaparece.

La **prometafase** empieza cuando las láminas nucleares se fosforilan, lo que da lugar a la degradación y desaparición de la envoltura nuclear. Durante esta fase, los cromosomas están dispuestos de forma aleatoria por todo el citoplasma; cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas que se mantienen unidas por un complejo de proteínas, conocidas como **cohesinas** y **condensinas.** Los microtúbulos unidos a los cinetocoros se denominan **microtúbulos del cinetocoro,** mientras que los que no se incorporan al aparato del huso se denominan **microtúbulos polares.**

Metafase

La metafase comienza cuando los cromosomas recién duplicados se alinean por sí mismos en el ecuador del huso mitótico.

Durante la **metafase,** los cromosomas se condensan al máximo y se alinean en el ecuador del huso mitótico **(placa ecuatorial o de metafase).** Cada cromátida es paralela al ecuador, y los microtúbulos del cinetocoro se unen a su cinetocoro, radiando hacia el polo del huso. Las cromátidas hermanas deben mantenerse muy cerca cuando el cromosoma se condensa y se alinea en el huso mitótico de la metafase.

Anafase

Durante la anafase, las cromátidas hermanas se separan y comienzan a migrar a los polos opuestos de la célula, y empieza a desarrollarse un surco de segmentación.

La **anafase** comienza cuando desaparecen las proteínas de cohesión localizadas entre las cromátidas hermanas; las cromátidas hermanas, situadas en el ecuador de la placa de metafase, se separan y comienzan su migración hacia los polos opuestos del huso mitótico. El sitio de unión del huso/cinetocoro indica simplemente el camino que hay que seguir arrastrando los brazos de las cromátidas, y no contribuye en absoluto a la migración.

Se ha postulado que el movimiento de las cromátidas hacia el polo en la anafase puede ser el resultado del acortamiento de los microtúbulos por la despolimerización en el extremo del cinetocoro. Esto, junto con el descubrimiento de la dineína asociada al cinetocoro, puede ser análogo al transporte de vesículas a lo largo de los microtúbulos. Al **final de la anafase** empieza a formarse un surco de segmentación en el plasmalema, lo que indica la región por donde se dividirá la célula en la citocinesis.

Telofase

La telofase, última fase de la mitosis, se caracteriza por la citocinesis, la reconstitución del núcleo y la envoltura nuclear, la desaparición del aparato del huso mitótico y el desenrollado de los cromosomas en cromatina.

En la **telofase,** cada juego de cromosomas ha alcanzado su polo respectivo, las láminas nucleares se han desfosforilado y se reconstruye la envoltura nuclear. Los cromosomas se desenrollan y se organizan en heterocromatina y eucromatina de la célula en interfase. El nucléolo se desarrolla a partir de las **regiones organizadoras del nucléolo** en cada uno de los cinco pares de cromosomas.

Citocinesis

La citocinesis es la división del citoplasma en dos partes iguales durante la mitosis.

El surco de segmentación sigue progresando hasta que queda solo el **cuerpo medio,** un pequeño puente de citoplasma y los restantes microtúbulos polares conectando las dos células hijas (fig. 3.19). Los microtúbulos polares están rodeados por un **anillo contráctil** que se encuentra justo dentro de la membrana plasmática y está formado por **filamentos de actina** y **miosina** unidos a la membrana plasmática. Después de la constricción del anillo se produce la despolimerización de los microtúbulos polares restantes que separan las dos células hijas. Durante la separación de las células hijas y justo después, los elementos del anillo contráctil y los microtúbulos restantes del aparato mitótico se desmantelan, concluyendo la citocinesis.

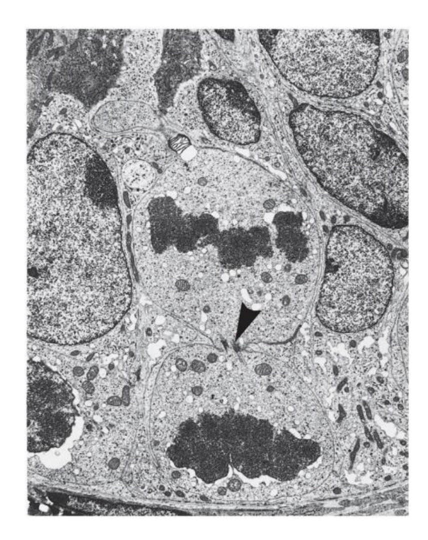


FIG. 3.19 Citocinesis. Micrografía electrónica (×8.092). Espermatogonia al final de la telofase en la que se observa la formación del cuerpo medio *(punta de flecha)*. Los cromosomas del núcleo de la célula hija están empezando a desenrollarse. (Tomado de Miething A. Intercellular bridges between germ cells in the immature golden hamster testis: evidence for clonal and nonclonal mode of proliferation. *Cell Tissue Res.* 1990;262:559-567.)

Cada célula hija resultante de la mitosis es idéntica en todos los aspectos, incluido el genoma completo, y tiene un número diploide (2n) de cromosomas.

Correlaciones clínicas

El conocimiento más completo de la mitosis y el ciclo celular ha contribuido enormemente a la quimioterapia del cáncer, y ha hecho posible el uso de fármacos en el momento en que las células están en una fase determinada del ciclo celular. Por ejemplo, la **vincristina** y fármacos similares desorganizan el huso mitótico y detienen la célula en mitosis. La **colchicina,** otro alcaloide vegetal que produce el mismo efecto, se ha utilizado mucho en los estudios de los cromosomas individuales y el cariotipado. El **metotrexato,** que inhibe la síntesis de purina, y el **5-fluorouracilo,** que inhibe la síntesis de pirimidina, son quimioterapéuticos habituales, porque detienen el ciclo celular en la fase S, impidiendo la división celular.

Los **oncogenes** son formas mutadas de genes normales llamados protooncogenes, que codifican proteínas que controlan la división celular. Pueden ser el resultado de una infección vírica o de accidentes genéticos aleatorios. Cuando están presentes en una célula, los oncogenes dominan a alelos de los protooncogenes normales, produciendo la desregulación de la división y la proliferación celulares. Algunos ejemplos de células cancerosas derivadas de oncogenes son el **cáncer de vejiga** y la **leucemia mielógena aguda.**

Meiosis

La meiosis es un tipo especial de división celular que da lugar a la formación de los gametos, células cuyo número de cromosomas se reduce de diploide (2n) a haploide (1n).

La meiosis es un tipo especializado de división celular que da lugar a la formación de células germinales: ovocitos y espermatozoides. Este proceso tiene dos resultados importantes:

1. Reducción del número de cromosomas desde el número **diploide (2n)** al **haploide (1n),** asegurando que cada gameto lleva la cantidad haploide de ADN y el número haploide de cromosomas.
2. **Recombinación** de genes que favorece la variabilidad genética y la diversidad del patrimonio genético.

La meiosis se divide en dos procesos independientes:

Meiosis I o **división reduccional** (primer proceso). Los pares homólogos de cromosomas se alinean, los miembros de cada par se separan y se dirigen a los polos opuestos, y la célula se divide. Por tanto, cada célula hija recibe la mitad del número de cromosomas (número haploide).

Meiosis II o **división ecuatorial** (segundo proceso). Las dos **cromátidas hermanas** de cada cromosoma se separan, como en la mitosis, y después migran a los polos opuestos y se forman dos células hijas. Estos dos procesos producen cuatro células, cada una con el número haploide de cromosomas y contenido haploide de ADN.

Meiosis I

La meiosis I (división reduccional) separa los pares homólogos de cromosomas, lo que reduce el número de diploide (2n) a haploide (1n).

La meiosis comienza cuando termina la interfase del ciclo celular. En la gametogénesis, cuando las células germinales están en la **fase S** del ciclo celular que precede a la meiosis, la cantidad de ADN se duplica a **4n,** mientras que el número de cromosomas se mantiene en **2n** (46 cromosomas). La meiosis I tiene lugar como se indica en la figura 3.20.

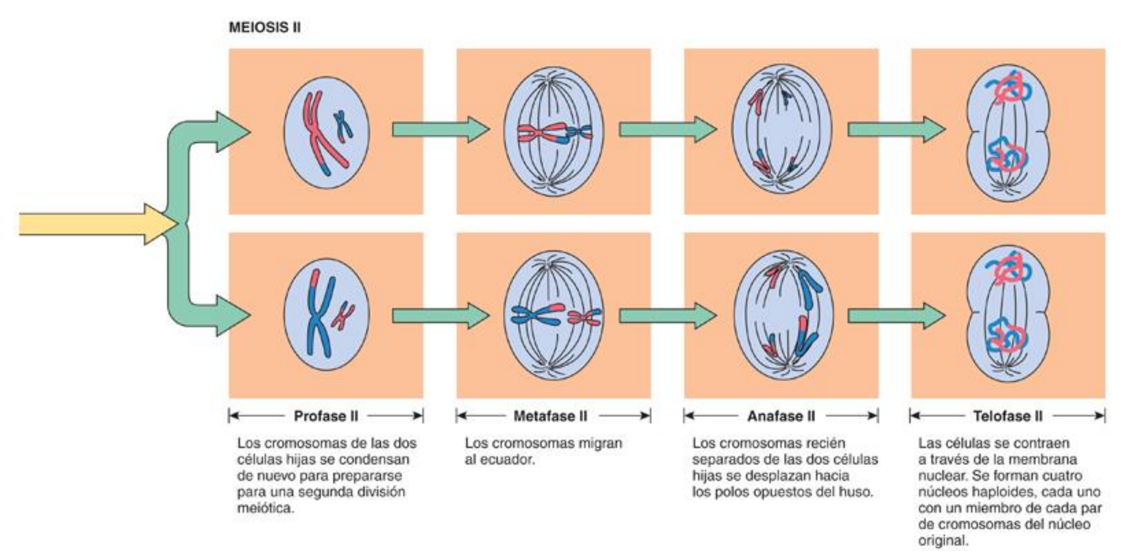


FIG. 3.20 Fases de la meiosis. Presentación esquemática de los procesos de la meiosis en una célula idealizada con un número diploide (2n) de 4 cromosomas.

Profase I

La profase I, el comienzo de la meiosis, se inicia después de que el ADN se ha duplicado a 4n en la fase S.

La **profase** de la meiosis I dura mucho tiempo y se subdivide en las siguientes cinco fases:

1. *Leptoteno.* Los cromosomas individuales, formados por dos cromátidas unidas por el centrómero, comienzan a condensarse, formando largas cadenas en el núcleo.
2. *Cigoteno.* Los pares homólogos de cromosomas se aproximan entre sí, se alinean locus a locus, y hacen sinapsis a través del **complejo sinaptonémico,** formando una tétrada.
3. *Paquiteno.* Los cromosomas siguen condensándose, haciéndose más gruesos y cortos; se forman **quiasmas** (sitios de entrecruzamiento) a medida que se produce el intercambio de material genético al azar entre cromosomas homólogos.
4. *Diploteno.* Los cromosomas siguen condensándose; a medida que empiezan a separarse se revelan los quiasmas.
5. *Diacinesis.* Los cromosomas se condensan al máximo y el nucléolo desaparece, al igual que la envoltura nuclear, liberando los cromosomas en el citoplasma.

Metafase I

La metafase I se caracteriza por pares homólogos de cromosomas, cada uno formado por dos cromátidas, alineados en la placa ecuatorial del huso meiótico.

Durante la **metafase I,** los cromosomas homólogos se alinean en pares en la placa ecuatorial del aparato del huso en orden aleatorio, lo que garantiza la reorganización posterior de los cromosomas maternos y paternos. Los microtúbulos del cinetocoro se unen a los cinetocoros de los cromosomas, pero las cuatro cromátidas hermanas están unidas unas a otras.

Anafase I

La anafase I es evidente cuando los pares homólogos de cromosomas empiezan a separarse, comenzando su migración hacia los polos opuestos de la célula.

En la **anafase I,** los cromosomas homólogos migran alejándose uno del otro y se van a los polos opuestos. A diferencia de la anafase mitótica, en la que las cromátidas hermanas se separan unas de otras, en la meiosis, las cuatro cromátidas hermanas se separan para formar dos pares de cromátidas hermanas, que se dirigen a polos opuestos de la célula.

Telofase I

Durante la telofase I, los cromosomas que migran, cada uno formado por dos cromátidas, llegan a los polos opuestos.

La **telofase I** es similar a la telofase de la mitosis. Los cromosomas llegan a los polos opuestos, los núcleos vuelven a formarse y se produce la citocinesis, lo que da lugar a dos células hijas. Cada célula posee 23 cromosomas, el número haploide (**1n**). Sin embargo, puesto que cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas, el contenido de ADN todavía es diploide. Cada una de las dos células hijas recién formadas entra en la meiosis II.

Meiosis II

En la meiosis II (división ecuatorial) no se sintetiza ADN y tiene lugar rápidamente a través de cuatro fases y la citocinesis para formar las cuatro células hijas a partir de la célula germinal diploide original, cada una con el número haploide de cromosomas.

La **división ecuatorial** no se encuentra precedida por una fase **S.** Es muy similar a la mitosis y se subdivide en **profase II, metafase II, anafase II, telofase II** y **citocinesis** (v. fig. 3.20). Los cromosomas se alinean en el ecuador; los cinetocoros se unen a los microtúbulos del cinetocoro, las cromátidas hermanas, ahora separadas, migran hacia los polos opuestos, y la citocinesis divide cada una de las *dos* células, dando un total de cuatro células hijas a partir de la célula germinal diploide original. Cada una de las cuatro células contiene una cantidad haploide de ADN y un número haploide de cromosomas.

A diferencia de las células hijas que resultan de la mitosis, que contienen el número diploide de cromosomas y son una copia idéntica una de la otra, las cuatro células resultantes de la meiosis contienen el número haploide de cromosomas y son genéticamente distintas debido a la reorganización de los cromosomas y el entrecruzamiento. Por tanto, cada gameto contiene su propio complemento genético único.

Correlaciones clínicas

Durante la meiosis pueden producirse anomalías en el número de cromosomas. En la meiosis I, cuando normalmente se separan los pares homólogos, puede producirse la no disyunción. Así pues, una célula hija tendrá ambos cromosomas del par homólogo en lugar de uno, con un resultado de 24 cromosomas, mientras que la otra célula hija tendrá solo 22 cromosomas. En la fecundación con un gameto normal (que contiene 23 cromosomas), el cigoto resultante tendrá 47 cromosomas **(trisomía)** o 45 cromosomas **(monosomía).** La no disyunción es más frecuente en algunos cromosomas (trisomía de los cromosomas 8, 9, 13, 18, 21), que producen características únicas (p. ej., las características del síndrome de Down [trisomía 21]).

Apoptosis y necrosis

Las células mueren a causa de diversos factores, como: 1) una lesión aguda; 2) accidentes; 3) ausencia de aporte vascular; 4) destrucción por patógenos o por el sistema inmunitario, y 5) por programación genética. Durante la embriogénesis, muchas células, como las que darían lugar a la aparición de una cola en el embrión humano, son determinadas genéticamente a morir. Este proceso continúa durante toda la vida adulta para establecer un equilibrio entre la proliferación y la muerte celulares. Por ejemplo, en el ser humano adulto, miles de millones de células mueren cada hora en la médula ósea y el tubo digestivo para equilibrar la proliferación celular en estos tejidos. La muerte celular por este mecanismo se denomina **apoptosis (muerte celular programada).** En contraste con la apoptosis, la **necrosis** comporta que la célula muera de una forma no regulada debido a ataques o lesiones traumáticas, causando la rotura de la célula. Este proceso expone su contenido a las células vecinas iniciando una respuesta inflamatoria. A diferencia de la apoptosis, que tiene efectos beneficiosos para el organismo, la necrosis casi siempre lo daña e incluso puede causar su muerte (tabla 3.4). Puesto que la apoptosis tiene enormes consecuencias para la célula, así como para el organismo, debe estar cuidadosamente regulada, controlada y supervisada.

Tabla 3.4

Signos histológicos de la apoptosis frente a la necrosis

Apoptosis	Necrosis
Destrucción, inducida por la caspasa, de elementos del citoesqueleto que da lugar a células redondeadas	Las células se hinchan y se forman vesículas
El núcleo se vuelve picnótico debido a la condensación de la cromatina y después se produce la fragmentación nuclear como resultado de la degradación del ADN (cariorrexis)	El contenido celular está presente libremente en el espacio extracelular
Se forman vesículas en la periferia de la célula	Los núcleos se vuelven picnóticos y se lisan, un proceso conocido como cariólisis
El citoplasma se condensa, por lo que se tiñe de color más oscuro	Las células necrosadas y sus restos no son fagocitados
La célula se fragmenta en cuerpos apoptóticos que son fagocitados por los macrófagos	El sistema inmunitario no reacciona al tejido necrosado

El proceso de apoptosis está regulado por una serie de genes muy conservados que codifican una familia de enzimas conocidas como **caspasas (cisteína-ácido aspártico proteasas),** que degradan las proteínas reguladoras y estructurales en el núcleo y en el citoplasma, mientras que **la necrosis es independiente de las caspasas.**

La activación de las caspasas es inducida al menos de dos maneras, la **ruta extrínseca** y la **intrínseca.**

- La **ruta extrínseca** se activa cuando, debido a las condiciones extracelulares, las células de señalización liberan determinadas citocinas, como el **factor de necrosis tumoral** (**TNF,** *tumor necrosis factor*), que luego se une a sus receptores en la célula diana. Estos receptores de TNF son proteínas transmembrana cuya cara citoplásmica se une a moléculas adaptadoras a las que a su vez se unen las caspasas. Una vez que el TNF se liga a la porción extracelular de su receptor, se transduce la señal y se activa la caspasa. La caspasa activada se libera y, a su vez, desencadena una cascada de caspasas que da lugar a la degradación de los cromosomas, las láminas nucleares y las proteínas del citoesqueleto. Finalmente, toda la célula se fragmenta. Los fragmentos de la célula, conocidos como **cuerpos apoptóticos,** son fagocitados por los macrófagos. Sin embargo, estos macrófagos no liberan citocinas que iniciarían una respuesta inflamatoria.
- La **ruta intrínseca** se activa cuando se produce un daño intracelular; es esencial que el sistema inmunitario no participe ni se produzca la reacción inflamatoria. El ejemplo más conocido de la ruta intrínseca es la **apoptosis mitocondrial,** que se produce como resultado de daños en el ADN, en el retículo endoplasmático o por otras alteraciones intracelulares. Numerosas proteínas intracelulares interactúan entre sí para formar un complejo, conocido como **complejo de señalización inductor de muerte** (**DISC,** *death-inducing signaling complex*). Este activa una ruta que da lugar a la formación de factores que se transportan a la mitocondria, donde produce la filtración de citocromo C al citosol. Una vez en el citosol, el citocromo C activa la ruta apoptótica y la célula entra en apoptosis.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 3.21 y 3.22.

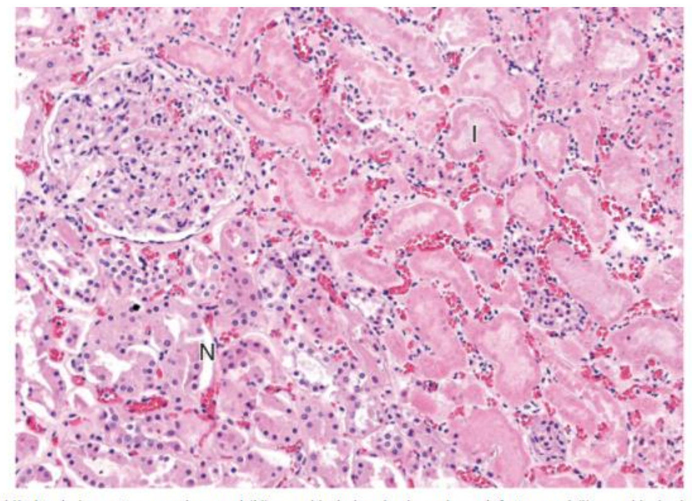


FIG. 3.21 Imagen microscópica del límite de la corteza renal normal (N), en el lado izquierdo, y de un infarto renal (I), en el lado derecho. Obsérvense las vesículas celulares en el lado necrosado y la ausencia de núcleos en las células de los túbulos. Obsérvese también la presencia de un infiltrado inflamatorio en el tejido conjuntivo entre los túbulos. (Tomado de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:43, Fig. 2.11B.)

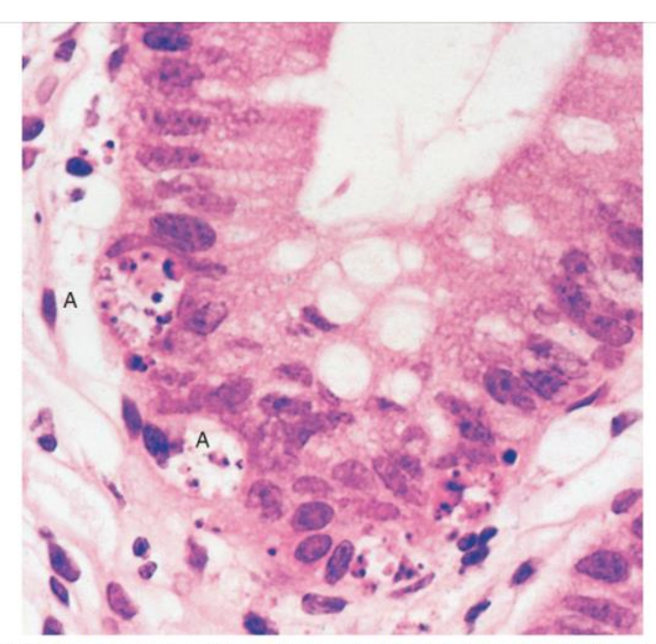


FIG. 3.22 Esta micrografía muestra la presencia de cuerpos apoptóticos (A) en el colon de un paciente afectado por la enfermedad de injerto contra huésped.
(Tomado de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:10, Fig. 1.9C.)

4: Matriz extracelular

Las células con una estructura y una función similares se reúnen para formar asociaciones estructurales y funcionales, conocidas como **tejidos,** en todos los organismos multicelulares. Grupos de estos tejidos se reúnen en diferentes disposiciones organizativas y funcionales para formar **órganos,** que llevan a cabo las funciones del cuerpo. Los cuatro tipos de tejidos básicos del organismo son **epitelio, tejido conjuntivo, músculo** y tejido nervioso. Cada uno de estos tejidos y sus componentes posee características y rasgos específicos y definidos que se detallan en los capítulos siguientes. Estos rasgos abarcan las **células** propiamente dichas y la **matriz extracelular (MEC),** un complejo de macromoléculas inertes fabricadas y exportadas por las células al **espacio extracelular.**

La magnitud de la MEC varía en cada tipo de tejido. Por ejemplo, el epitelio forma capas de células con una escasa cantidad de MEC, mientras que el tejido conjuntivo está compuesto en su mayor parte de MEC con un número limitado de células dispersas por toda la matriz. Las células mantienen sus asociaciones con la MEC formando uniones especializadas con las macromoléculas circundantes. En este capítulo se analizan las características de la MEC y sus funciones no solo en lo que respecta a los tejidos en los que se encuentra, sino también a su relación con las células que contiene. Aunque al principio se creía que la MEC simplemente formaba los elementos esqueléticos del tejido en el que reside, ahora se sabe que desarrolla otras funciones, como:

- Modificar la morfología y las funciones de las células.
- Regular la supervivencia de las células.
- Influir en el desarrollo de las células.
- Regular la migración de las células.
- Dirigir la actividad mitótica de las células.
- Formar asociaciones de unión con las células.
- Proporcionar un medio para la defensa inmunitaria del cuerpo.
- Resistir a las fuerzas de compresión y tensiles que actúan sobre los tejidos.

La MEC del tejido conjuntivo propiamente dicho, el tejido conjuntivo más abundante del organismo se compone de una **sustancia fundamental** similar a un gel hidratado con **fibras** inmersas en ella. La sustancia fundamental resiste las fuerzas de compresión, mientras que las fibras soportan las fuerzas de tracción. El agua de hidratación permite el rápido intercambio de nutrientes y productos de desecho transportados por el líquido extracelular, ya que se filtra a través de la sustancia fundamental (fig. 4.1).

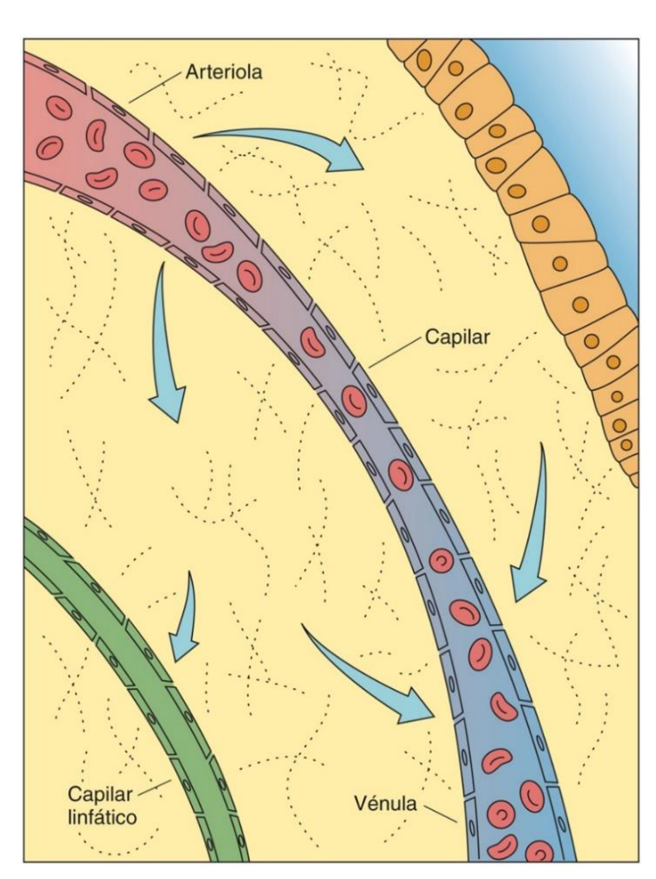


FIG. 4.1 Esquema del flujo del líquido tisular. El líquido procedente de los extremos arteriales de alta presión del lecho capilar entra en los espacios del tejido conjuntivo, y se denomina *líquido extracelular,* el cual se infiltra en la sustancia fundamental. Parte de este líquido extracelular vuelve a entrar en el sistema circulatorio sanguíneo en el extremo venoso de baja presión del lecho capilar y las vénulas. El líquido extracelular que no regresa al sistema sanguíneo entrará en el sistema linfático de presión más baja aún, y que más adelante lo verterá al sistema sanguíneo.

Sustancia fundamental

La sustancia fundamental es un material gelatinoso amorfo formado por glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas.

El **líquido extracelular** (procedente de componentes líquidos de la sangre) se filtra a través de la **sustancia fundamental,** la cual está formada por **glicosaminoglicanos (GAG), proteoglicanos** y **glicoproteínas de adhesión celular.** Estas tres familias de macromoléculas forman diversas interacciones entre sí, con fibras, y con las células del tejido conjuntivo y el epitelio (fig. 4.2).

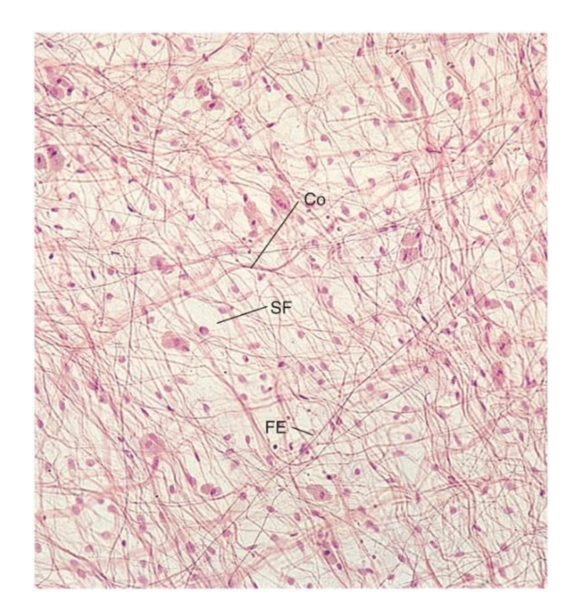


FIG. 4.2 Micrografía óptica del tejido conjuntivo laxo en la que se aprecian células, fibras de colágeno (Co), fibras elásticas (FE) y sustancia fundamental (SF). Obsérvese que, en este tipo de tejido conjuntivo muy lábil, las fibras, aunque están entrelazadas, presentan una disposición relativamente aleatoria, lo que permite el estiramiento del tejido en cualquier dirección. Las células del tejido conjuntivo laxo son principalmente de tres tipos: fibroblastos, macrófagos y mastocitos. Los amplios espacios extracelulares están ocupados por sustancia fundamental formada principalmente por glicosaminoglicanos y proteoglicanos, un componente importante al cual se añaden agrecanos, una macromolécula muy hidratada (×132).

Glicosaminoglicanos

Los GAG son cadenas largas, en forma de varilla, cargadas negativamente, de disacáridos que se repiten, que tienen la capacidad de unirse a grandes cantidades de agua.

Los **GAG** son polisacáridos largos, poco flexibles, no ramificados, formados por cadenas de unidades repetidas de disacáridos. Uno de los dos disacáridos que se repiten siempre es un **amino azúcar** (*N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina) y el otro normalmente es un **ácido urónico** (idurónico o glucurónico). Los GAG se clasifican en 4 grupos en función de los constituyentes del disacárido central (tabla 4.1).

Tabla 4.1

Tipos de glicosaminoglicanos

GAG	Masa molecular (Da)	Disacáridos que se repiten	Enlace covalente con la proteína	Localización en el organismo
GRUPO I				
Ácido hialurónico	10^7-10^8	D-ácido glucurónico-β-1,3-*N*- acetil-D-glucosamina	No	La mayor parte del tejido conjuntivo, líquido sinovial, cartílago, dermis
GRUPO II				
Condroitina-sulfato 4	10.000-30.000	D-ácido glucurónico-β-1,3-*N*- acetilgalactosamina-4-SO_4	Sí	Cartílago, hueso, córnea, vasos sanguíneos
Condroitina-sulfato 6	10.000-30.000	D-ácido glucurónico-β-1,3-*N*- acetilgalactosamina-6-SO_4	Sí	Cartílago, gelatina de Wharton, vasos sanguíneos
Dermatán-sulfato	10.000-30.000	L-ácido idurónico-α-1,3-*N*- acetilglucosamina-4-SO_4	Sí	Válvulas cardíacas, piel, vasos sanguíneos

GRUPO III				
Heparán-sulfato	15.000-20.000	D-ácido glucurónico-β-1,3-*N*- acetilgalactosamina L-ácido idurónico-2SO_4-β-1,3-*N*- acetil-D-galactosamina	Sí	Vasos sanguíneos, pulmones, lámina basal
Heparina (90%)	15.000-20.000	L-ácido idurónico-β-1,4-sulfo- D-glucosamina-6-SO_4	No	Gránulos de los mastocitos, hígado, pulmones, piel
(10%)		D-ácido glucurónico-β-1,4-*N*- acetilglucosamina-6-SO_4		
GRUPO IV				
Queratán-sulfato I y II	10.000-30.000	Galactosa-β-1,4-*N*-acetil-D- glucosamina-6-SO_4	Sí	Córnea (queratán-sulfato I), cartílago (queratán-sulfato II)

Debido a que el amino azúcar suele estar sulfatado, y estos azúcares también tienen grupos carboxilo que sobresalen, están cargados negativamente, por lo que atraen cationes, como sodio (Na^+).

Una alta concentración de sodio en la sustancia fundamental atrae líquido extracelular, que (mediante la hidratación de la matriz intercelular) colabora en la resistencia a las fuerzas de compresión. Dado que estas moléculas están muy cerca unas de otras, sus cargas negativas se repelen entre sí, lo que hace que tengan una textura viscosa, como se observa en la fluidez del moco (como el moco de la cavidad nasal), el humor vítreo del ojo y el líquido sinovial.

Con la excepción del ácido hialurónico, los principales GAG de la MEC están sulfatados y cada uno consta de menos de 300 unidades repetidas de disacáridos (v. tabla 4.1). Los GAG sulfatados comprenden el **queratán-sulfato,** el **heparán-sulfato,** la **heparina,** el **condroitina-sulfato 4,** el **condroitina-sulfato 6** y el **dermatán-sulfato.** Generalmente, estos GAG están unidos covalentemente a moléculas de proteína para formar los proteoglicanos. El único GAG no sulfatado es el **ácido hialurónico,** que puede tener hasta 10.000 unidades repetidas de disacáridos. Es una macromolécula muy grande (hasta 10.000 kDa) que *no* forma enlaces covalentes con las moléculas de proteínas (aunque los proteoglicanos se unen a él a través de proteínas de enlace). Todos los GAG se sintetizan dentro del aparato de Golgi por enzimas residentes, excepto el ácido hialurónico, que se sintetiza como un polímero lineal libre en la cara citoplásmica de la membrana plasmática por las **hialurónico sintasas.** Estas enzimas son proteínas integrales de membrana que no solo catalizan la polimerización, sino que también facilitan la transferencia de la macromolécula recién formada a la MEC. Se ha indicado que el ácido hialurónico también tiene funciones intracelulares. Parte del ácido hialurónico recién liberado es endocitado por algunas células, especialmente durante el ciclo celular, donde parece que desempeña una función en el mantenimiento del espacio y la modulación de las actividades de los microtúbulos durante la metafase y la anafase de la mitosis, facilitando así los movimientos cromosómicos. Otras funciones intracelulares pueden ser participar en la regulación del tráfico intracelular e influir en cinasas específicas citoplásmicas y nucleares.

Proteoglicanos

Los proteoglicanos constituyen una familia de macromoléculas y cada uno está formado por un núcleo de proteína unido de forma covalente a un GAG.

Cuando los GAG sulfatados forman enlaces covalentes con un núcleo de proteína, forman una familia de macromoléculas conocidas como **proteoglicanos,** muchos de los cuales ocupan grandes dominios. Estas grandes estructuras tienen aspecto de escobilla, el núcleo de la proteína se asemeja al vástago de alambre y los diversos GAG sulfatados se proyectan desde su superficie en el espacio tridimensional, igual que las cerdas de una escobilla (fig. 4.3).

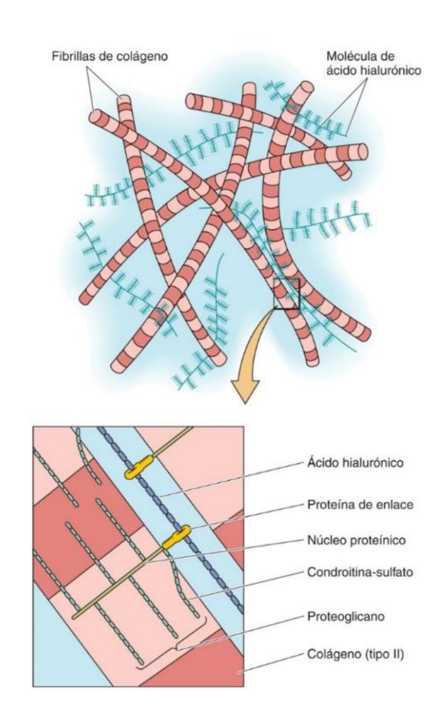


FIG. 4.3 Esquema de la asociación de moléculas de agrecano con las fibras de colágeno. En el *recuadro* se muestra la molécula de agrecano a mayor aumento, y puede apreciarse la proteína del núcleo de la molécula de proteoglicano a la que están unidos los glicosaminoglicanos. El núcleo proteínico está unido al ácido hialurónico mediante proteínas de enlace. (Modificado de Fawcett DW. *Bloom and Fawcett's a Textbook of Histology*. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1986.)

Los proteoglicanos van desde aproximadamente 50.000 Da (**decorina** y **betaglicano**) hasta 3.000 kDa **(agrecano).** Cuando los núcleos proteínicos de los proteoglicanos, fabricados en el retículo endoplasmático rugoso (RER) alcanzan el aparato de Golgi, las enzimas residentes unen covalentemente **tetrasacáridos puente** (una serie de cuatro sacáridos) a sus cadenas laterales de serina. Después se ensambla el GAG por la adición de azúcares de uno en uno. La sulfatación, catalizada por sulfotransferasas y la epimerización (reordenación de los diversos grupos en torno a los átomos de carbono de las unidades de azúcar), también se produce en el aparato de Golgi.

Muchos proteoglicanos, especialmente el **agrecano,** una macromolécula que se encuentra en el cartílago y el tejido conjuntivo, se unen al ácido hialurónico (v. fig. 4.3). La unión implica una interacción iónica no covalente entre los grupos azúcar del ácido hialurónico y el núcleo proteínico de la molécula del proteoglicano. La conexión se refuerza por pequeñas **proteínas de enlace** que forman uniones tanto con el núcleo proteínico del agrecano y con los azúcares del ácido hialurónico. Puesto que el ácido hialurónico puede tener hasta 20 µm de longitud, el resultado de esta asociación es un compuesto de agrecano que ocupa un volumen muy grande y puede tener una masa molecular de hasta varios cientos de millones de daltons. Esta inmensa molécula es responsable del estado de gel de la MEC y actúa como una barrera para la difusión rápida de los depósitos acuosos, como cuando se observa la desaparición lenta de una burbuja acuosa después de su inyección subcutánea.

Correlaciones clínicas

Muchas bacterias patógenas, como *Staphylococcus aureus,* secretan **hialuronidasa,** una enzima que escinde el ácido hialurónico en numerosos fragmentos pequeños, convirtiendo así el estado de gel de la MEC en un estado sol (líquido). La consecuencia de esta reacción es que las bacterias pueden propagarse rápidamente a través de los espacios del tejido conjuntivo. Esto es lo que sucede en un cuadro conocido como **fascitis necrosante,** cuando *S. aureus* resistente a meticilina, a menudo combinado con otros microorganismos como *Streptococcus pyogenes* y/o una especie de *Clostridium,* penetra en los espacios del tejido conectivo a través de una herida y destruye el estado gelatinoso del tejido conectivo, permitiendo una rápida propagación de la infección. La mayoría de los pacientes afectados por fascitis necrosante son personas de edad avanzada, inmunodeprimidas o diabéticas. Otros padecen enfermedades crónicas o consumen alcohol, tabaco u otras drogas. Sin embargo, el 25-30% de los pacientes están sanos y no tienen factores predisponentes en su historial médico. El pronóstico del paciente es muy bueno si el cuadro se descubre y se diagnostica con la suficiente rapidez en el proceso infeccioso y se realiza un desbridamiento amplio junto con una antibioterapia apropiada. A diferencia de la creencia popular, la fascitis necrosante no es una enfermedad nueva; sus síntomas los describió Hipócrates hace más de 2.500 años, desde el siglo V a.C.

Funciones de los proteoglicanos

Al ocupar un gran volumen, los proteoglicanos resisten la compresión y retardan el movimiento rápido de los microorganismos y las células metastásicas. Sin embargo, de la misma manera, facilitan la locomoción celular al permitir que las células que migran se muevan en el espacio que ocupaban estas macromoléculas hidratadas. Además, en asociación con la lámina basal, los proteoglicanos actúan como filtros moleculares con poros de diferentes tamaños y distintas distribuciones de carga que detectan y retardan selectivamente macromoléculas a medida que pasan a través de ellos.

Los proteoglicanos también poseen sitios de unión para ciertas moléculas de señalización, donde pueden impedir que las moléculas lleguen a su destino o potenciar su función concentrándolas en una ubicación específica cerca de sus dianas. Algunos proteoglicanos, como las decorinas, ayudan a la formación de fibras de colágeno; la piel de los ratones que no puede producir decorinas o que producen decorinas defectuosas, tiene menos resistencia a la tracción.

Algunos proteoglicanos, como los **sindecanos,** no se liberan en la MEC, sino que permanecen unidos a la membrana plasmática. Los núcleos proteínicos de los sindecanos actúan como proteínas transmembrana y se unen a los filamentos de actina del citoesqueleto. Sus dominios extracelulares se unen a los componentes de la MEC y permiten así que la célula se una a los componentes macromoleculares de la matriz. Además, los sindecanos de los fibroblastos actúan como correceptores, ya que se unen al **factor de crecimiento de fibroblastos** y lo presentan a su **receptor** de alta afinidad situado en las inmediaciones **de la membrana plasmática.**

Glicoproteínas de adhesión celular (glicoproteínas)

Las glicoproteínas de adhesión celular tienen sitios de unión para varios componentes de la MEC, así como para las integrinas de la membrana plasmática que facilitan la unión de las células a la MEC.

Las **glicoproteínas de adhesión celular** son grandes macromoléculas que tienen varios dominios y al menos uno de ellos se une a las proteínas de la superficie celular denominadas ***integrinas,*** otro a las fibras de colágeno y otro a los proteoglicanos. De esta manera no solo ayudan a las células a adherirse a la matriz extracelular, sino que también facilitan la fijación de los diversos componentes de los tejidos entre sí. Los principales tipos de glicoproteínas de adhesión son la fibronectina, la laminina, la entactina, la tenascina, la condronectina y la osteonectina (tabla 4.2).

Tabla 4.2

Tipos principales de glicoproteínas de adhesión celular

Glicoproteína	Tamaño (Da)	Localización	Función
Fibronectina	440.000	Tejido conectivo	Ayuda a las células a unirse a la matriz extracelular
Laminina	950.000	Lámina basal y lámina externa	Une las células a la lámina basal y a la lámina externa
Entactina	150.000	Lámina basal y lámina externa	Une la laminina al colágeno de tipo IV
Tenascina	250.000-300.000	Tejido conectivo embrionario	Ayuda a las células a unirse a la matriz extracelular durante su migración
Condronectina	40.000	Cartílago	Facilita la unión de las células cartilaginosas a su matriz
Osteonectina	40.000	Hueso	Facilita la unión de las células óseas a su matriz; ayuda en la mineralización de la matriz ósea

La **fibronectina** es un dímero de gran tamaño con forma de V de aproximadamente 440.000 Da de peso molecular, formado por dos subunidades polipeptídicas similares unidas entre sí en sus extremos carboxilo por enlaces disulfuro. Cada subunidad tiene sitios de unión para varios componentes extracelulares (p. ej., colágeno, heparina, heparán-sulfato y ácido hialurónico) y para **receptores de fibronectina** específicos **(integrinas)** de la membrana celular. La fibronectina se produce principalmente en las células del tejido conjuntivo conocidas como **fibroblastos.** Los componentes de actina del citoesqueleto de estas células y sus homólogos de miosina asociados interactúan, y aportan tensión al plasmalema. Las moléculas de integrina transmiten las fuerzas de tracción a las moléculas de fibronectina recién secretadas, y las estiran solo lo suficiente para exponer los sitios de unión ocultos que permiten a las fibronectinas unirse entre sí y formar la matriz de fibronectina.

La fibronectina también está presente en la sangre como **fibronectina plasmática,** donde facilita la cicatrización de las heridas, la fagocitosis y la coagulación. La fibronectina puede estar unida temporalmente a la membrana plasmática como **fibronectina de la superficie celular.** En el embrión, la fibronectina marca las rutas migratorias de las células embrionarias de manera que las células del organismo en desarrollo que migran puedan llegar a su destino.

La **laminina** es una glicoproteína muy grande (950.000 Da) formada por tres cadenas de polipéptidos grandes, A, B_1 y B_2. Las cadenas B se pliegan alrededor de la cadena A y forman un patrón en forma de cruz que se mantiene en su posición mediante enlaces disulfuro en el punto donde las tres cadenas divergen entre sí, formando de este modo los dos brazos y la cabeza del patrón en cruz. Hay al menos 15 tipos diferentes de laminina, dependiendo de la composición de aminoácidos de las tres cadenas. La localización de la laminina se limita casi estrictamente a la lámina basal (y la lámina externa); por tanto, esta glicoproteína tiene sitios de unión para el heparán-sulfato, el colágeno de tipo IV, la entactina y la membrana plasmática.

Correlaciones clínicas

La presencia de una **laminina anormal** en el **síndrome nefrítico** provoca la incapacidad de los túbulos proximales de las nefronas el impedir que las proteínas entren en la orina. Este cuadro suele manifestarse con edema de tobillos, pies y de la región ocular, disminución de apetito, orina espumosa, fatiga y ganancia de peso. El cuadro se diagnostica mediante análisis de orina y en sangre en busca de proteinuria e hipoalbuminemia.

La **entactina** es una glicoproteína sulfatada (también conocida como **nidógeno**) que tiene aproximadamente 150.000 Da de peso. Se une a la molécula de laminina, donde los tres brazos cortos de esa molécula se unen entre sí. También se une al colágeno de tipo IV, lo que facilita la unión de la laminina a la malla de colágeno.

La **tenascina** es una glicoproteína de gran tamaño (de 250.000 a 300.000 Da) formada por seis cadenas polipeptídicas unidas por enlaces disulfuro. Se asemeja a un insecto cuyas seis patas se proyectan radialmente desde un cuerpo central. Presenta sitios de unión para proteoglicanos transmembrana, sindecanos y para la fibronectina. La distribución de la tenascina se limita generalmente al tejido embrionario, donde marca las rutas migratorias de células específicas.

La **condronectina** y la **osteonectina** (de alrededor de 40.000 Da) son similares a la fibronectina. La primera tiene sitios de unión para el colágeno de tipo II, los condroitina-sulfatos, el ácido hialurónico y las integrinas de los condroblastos y los condrocitos. La osteonectina posee dominios para el colágeno de tipo I, los proteoglicanos y las integrinas de los osteoblastos y los osteocitos. Además, puede facilitar la unión de los cristales de hidroxiapatita de calcio al colágeno de tipo I en el hueso.

Fibras

Las fibras de colágeno y elásticas, las dos principales proteínas fibrosas del tejido conjuntivo, tienen propiedades bioquímicas y mecánicas distintas debido a sus características estructurales.

Las fibras de la MEC proporcionan resistencia a la tracción y elasticidad. Los histólogos clásicos han descrito tres tipos de fibras según su morfología y su reactividad con tinciones histológicas: **de colágeno, reticulares** y **elásticas** (v. fig. 4.2). Aunque ahora se sabe que las fibras reticulares son en realidad fibras de colágeno de tipo III, muchos histólogos conservan el término *fibras reticulares* no solo por razones históricas, sino también porque resulta útil para describir órganos que poseen grandes cantidades de este tipo de colágeno.

Fibras de colágeno: estructura y función

Las fibras de colágeno están formadas por subunidades de tropocolágeno cuya secuencia de aminoácidos de la cadena α permite clasificar el colágeno en al menos 30 tipos de fibras diferentes.

La capacidad de la MEC para resistir las fuerzas de compresión se debe a la presencia de la matriz hidratada formada por GAG y proteoglicanos. Las fibras compuestas por el **colágeno,** que es una proteína inelástica, dura y firme, resisten las fuerzas de tracción. Esta familia de proteínas es muy abundante, y constituye aproximadamente el 25-30% de todas las proteínas del organismo. La subunidad de la fibra de colágeno es una proteína conocida como **tropocolágeno,** compuesta de tres **cadenas α** entrelazadas entre sí. Aunque se conocen al menos 30 tipos diferentes de colágeno según la secuencia de aminoácidos de sus cadenas α, solo 12 de ellas tienen interés en este libro. Cada cadena α se codifica por un ARNm. Los diferentes tipos de colágeno se encuentran en regiones específicas del organismo, donde tienen diversas funciones (tabla 4.3).

Tabla 4.3

Tipos principales de colágenos y sus características

Tipo molecular	Fórmula molecular	Células que lo sintetizan	Función	Localización en el organismo
I (formador de fibrillas). El más abundante de todos los colágenos	$[\alpha1(I)]_2\alpha2(I)$	Fibroblastos, osteoblastos, odontoblastos, cementoblastos	Resiste la tensión	Dermis, tendones, ligamentos, cápsulas de órganos, hueso, dentina, cemento
II (formador de fibrillas)	$[\alpha1(II)]_3$	Condroblastos	Resiste la presión	Cartílago hialino, cartílago elástico
III (formador de fibrillas) También conocido como fibras reticulares; están muy glicosiladas	$[\alpha1(III)]_3$	Fibroblastos, células musculares lisas, células reticulares, hepatocitos	Forma el marco estructural del bazo, el hígado, los ganglios linfáticos, el músculo liso, el tejido adiposo	Sistema linfático, bazo, hígado, sistema cardiovascular, pulmones, piel
IV (formador de redes) No muestra la periodicidad de 67 nm y las cadenas α conservan sus propéptidos	$[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$	Células epiteliales, células musculares, células de Schwann	Forma mallas de la lámina densa de la lámina basal para proporcionar apoyo y filtración	Lámina basal
V (formador de fibrillas)	$[\alpha1(V)]_2\alpha2(V)$	Fibroblastos, células mesenquimatosas	Asociado al colágeno de tipo I, también a la sustancia de crecimiento placentario	Dermis, tendón, ligamentos, cápsulas de órganos, hueso, cemento, placenta
VII (formador de redes) Forman dímeros que se ensamblan en las fibrillas de anclaje	$[\alpha1(VII)]_3$	Células epidérmicas	Forma fibrillas de anclaje que sujetan la lámina densa a la lámina reticular subyacente	Unión de la epidermis y la dermis
VIII (formador de redes)	$[\alpha1(VIII)]_2\alpha2(VIII)$	Células endoteliales, células epidérmicas, mastocitos	Promueve la migración de las células del músculo liso Limita el estiramiento de las fibras elásticas, impidiendo que se sobreestiren	Lámina basal del epitelio corneal Asociado a las fibras elásticas
IX (asociado a fibrillas) Decora la superficie de las fibras de colágeno de tipo II	$[\alpha1(IX)\alpha2(IX)\alpha3(IX)]$	Células epiteliales	Se asocia a fibras de colágeno de tipo II	Cartílago
XI (formador de fibrillas) Ocupa el centro del cartílago de tipo I y estabiliza la matriz cartilaginosa	$[\alpha1(XI)]_2\alpha2(II)$	Condrocitos	Se asocia a fibras de colágeno de tipo I y II	Tejido conjuntivo colagénico; cartílago
XII (asociado a fibrillas) Decora la superficie de las fibras de colágeno de tipo I	$[\alpha1(XII)]_3$	Fibroblastos	Se asocia a fibras de colágeno de tipo I	Tendones, ligamentos y aponeurosis
XVII (proteína de tipo colágeno) Proteína transmembrana, antes conocida como antígeno del penfigoide ampolloso	$[\alpha1(XVII)]_3$	Células epiteliales	¿?	Hemidesmosomas
XVIII (proteína de tipo colágeno) La escisión de su terminal C forma endostatina e inhibidor de la angiogénesis	$[\alpha1(XVIII)]_3$	Células endoteliales	¿?	Lámina basal de las células endoteliales

Cuando hablamos del colágeno que forma aproximadamente el 80% de todos los tipos, es decir, el colágeno de tipo I (fig. 4.4), forma fibras flexibles cuya resistencia a la tracción es mayor que la del acero inoxidable de igual diámetro. Los grandes grupos de fibras de colágeno de tipo I son de color blanco brillante en los organismos vivos; por lo tanto, los haces de fibras de colágeno se denominan en ocasiones *fibras blancas*. Generalmente, las fibras de colágeno del tejido conjuntivo tienen menos de 10 µm de diámetro y son incoloras cuando no están teñidas. Cuando se tiñen con hematoxilina y eosina aparecen como haces de fibras de color rosa, largas y onduladas.

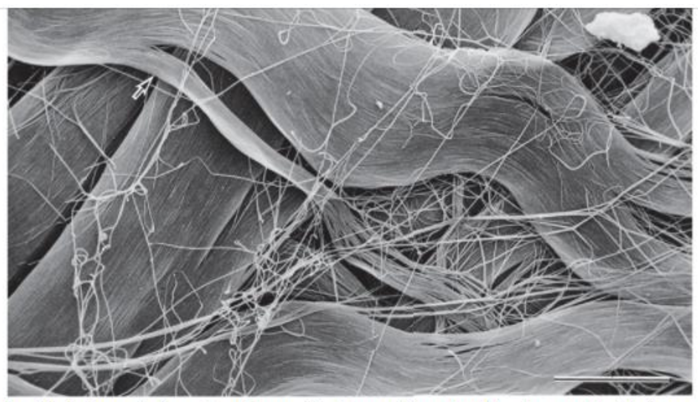


FIG. 4.4 Micrografía electrónica de barrido de haces de fibras de colágeno del epineuro del nervio ciático de una rata. Obsérvese que los haces de fibras gruesas están entrelazados y dispuestos de una forma casi aleatoria. Además, los haces de fibras se dividen en haces más finos (o los haces más finos se unen para formar haces más grandes). Por otra parte, cada uno de los haces de fibras gruesas se compone de numerosas fibrillas finas que siguen un curso paralelo en cada haz (×2.034). (Tomado de Ushiki T, Ide C. Three-dimensional organization of the collagen fibrils in the rat sciatic nerve as revealed by transmission and scanning electron microscopy. *Cell Tissue Res.* 1990;260:175-184.)

En las micrografías electrónicas de las fibras de colágeno de tipo I teñidas con metales pesados pueden observarse bandas transversales a intervalos regulares de 67 nm, una propiedad característica de estas fibras. Estas están formadas por agregados paralelos de fibrillas más finas, de 10 a 300 nm de diámetro y muchos micrómetros de longitud (figs. 4.5 y 4.6). Como ya hemos mencionado, las fibras de colágeno se forman a partir de un ensamblaje muy regular de **moléculas de tropocolágeno (colágeno),** cada una de unos 280 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro, donde cada molécula de tropocolágeno está formada por tres cadenas de polipéptidos, llamadas ***cadenas α,*** enrolladas unas alrededor de las otras en una configuración helicoidal triple.

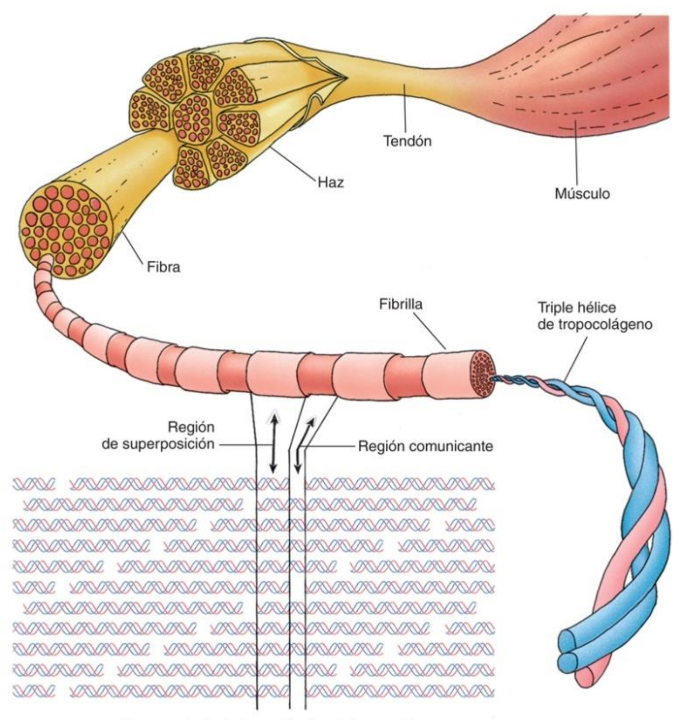


FIG. 4.5 Esquema de los componentes de una fibra de colágeno. La disposición ordenada de las moléculas de tropocolágeno da lugar a las regiones comunicantes y de superposición, responsables de las bandas transversales de 67 nm del colágeno de tipo I. La región comunicante es el área entre la cabeza de una molécula de tropocolágeno y la cola de la siguiente, mientras que la región de superposición es donde la cola de una molécula se solapa con la cola de otra en la fila superior o inferior al tropocolágeno. En tres dimensiones, la región de superposición coincide con otras numerosas regiones de superposición y las regiones comunicantes coinciden con muchas otras regiones comunicantes. Los metales pesados que se utilizan en la microscopia electrónica precipitan en las regiones comunicantes, por lo que estos numerosos huecos se llenan de precipitados de metales pesados y los hacen visibles como bandas transversales de 67 nm. El colágeno de tipo I está formado por dos cadenas α1(I) idénticas *(azul)* y una cadena α2(I) *(rosa)*.

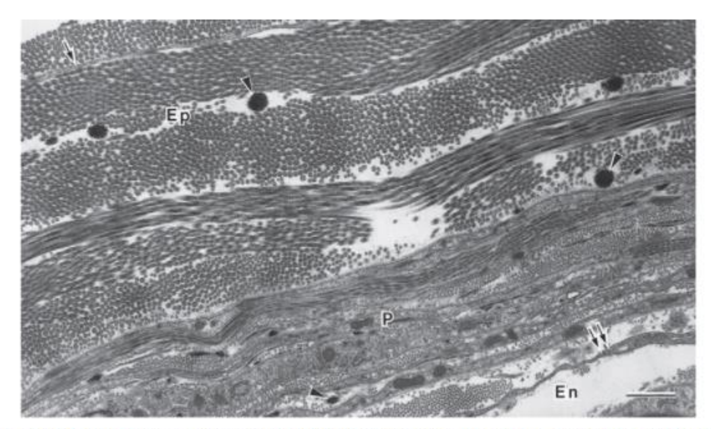


FIG. 4.6 Micrografía electrónica de fibras de colágeno del perineuro del nervio ciático de una rata (×22.463). *En*, endoneuro; *Ep*, epineuro; *P*, perineuro. (Tomado de Ushiki T, Ide C. Three-dimensional organization of the collagen fibrils in the rat sciatic nerve, as revealed by transmission and scanning electron microscopy. *Cell Tissue Res*. 1990;260:175-184.)

Cada cadena α está compuesta aproximadamente por 1.000 aminoácidos, en la cual uno de cada tres aminoácidos es **glicina,** y la mayoría de los aminoácidos restantes son **prolina, hidroxiprolina** e **hidroxilisina.** Debido a su pequeño tamaño, la glicina permite la estrecha asociación de las tres cadenas α; los enlaces de hidrógeno de la hidroxiprolina mantienen juntas las tres cadenas α, y la hidroxilisina permite la formación de fibrillas mediante la unión de las moléculas de tropocolágeno entre sí. Antes de profundizar en la descripción de las cuatro categorías de colágeno diferentes, en sus propiedades y en sus funciones, detallaremos la síntesis del colágeno de tipo I.

Aspectos generales de la síntesis de colágeno

La síntesis de todo el colágeno se produce en el RER en forma de cadenas individuales de preprocolágeno (cadenas α).

El colágeno se sintetiza en el RER, donde se fabrican las moléculas individuales de **preprocolágeno** (fig. 4.7), que son cadenas α que poseen secuencias de aminoácidos adicionales, conocidas como ***propéptidos,*** en los extremos amino y carboxilo. A medida que se traduce el ARNm que codifica a la molécula de preprocolágeno, la proteína naciente entra en la cisterna del RER, donde se modifica. En primer lugar se elimina la secuencia de señal que dirige la molécula al RER. A continuación, algunos de los residuos de prolina y lisina son hidroxilados (por las enzimas peptidil-prolina-hidroxilasa y peptidil-lisina-hidroxilasa) en un proceso conocido como *modificación postraduccional* para formar hidroxiprolina e hidroxilisina, respectivamente. Posteriormente, hidroxilisinas seleccionadas se glicosilan por la adición de glucosa y galactosa.

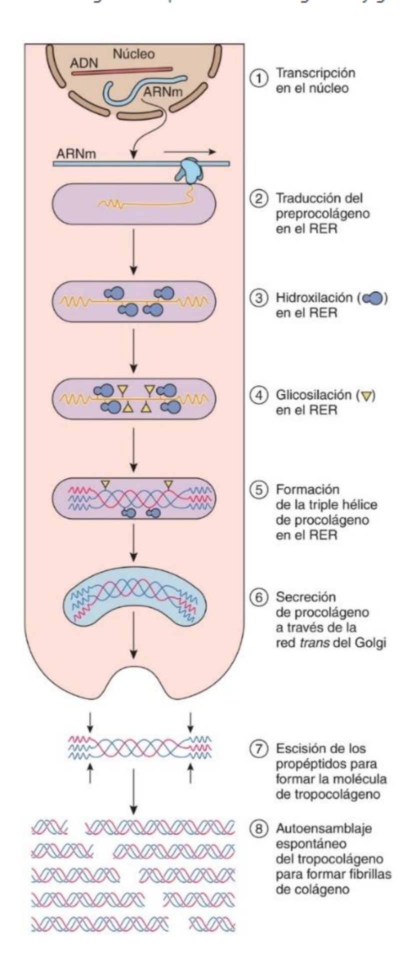


FIG. 4.7 Esquema de la síntesis de colágeno de tipo I. El ARN mensajero sale del núcleo y atrae subunidades grandes y pequeñas de ribosomas. Cuando empieza la traducción, el complejo de polisomas se transloca al retículo endoplasmático rugoso (RER) y las cadenas α nacientes entran en la luz del RER. Dentro de la luz, algunos residuos de prolina y de lisina de las cadenas α se hidroxilan, y la molécula de preprocolágeno también se glicosila. Tres cadenas α forman una configuración helicoidal y se forma la triple hélice de procolágeno. El procolágeno se empaqueta y se transfiere al aparato de Golgi, donde se modifica aún más. En la red *trans* del Golgi, el procolágeno se empaqueta en vesículas recubiertas de clatrina y es exocitado. Cuando el procolágeno sale de la célula, la procolágeno-peptidasa, una enzima unida a la membrana, escinde los propéptidos de los terminales carboxilo y amino del procolágeno transformándolo en tropocolágeno. Estas macromoléculas recién formadas se ensamblan a sí mismas para formar fibrillas de colágeno.

Tres moléculas de preprocolágeno se alinean entre sí dentro de la cisterna del RER y se ensamblan para formar una configuración helicoidal cerrada conocida como ***molécula de procolágeno.*** Se cree que la precisión de su alineación está dirigida por los propéptidos, que no se pliegan unos alrededor de otros; la molécula de procolágeno se asemeja a una cuerda enrollada apretada con los dos extremos deshilachados. Los propéptidos no solo actúan en la alineación precoz de las tres cadenas α, sino que también tienen la función de mantener solubles las moléculas de procolágeno, para evitar así su agregación espontánea generando las fibras de colágeno dentro de la célula.

Las moléculas de procolágeno dejan el RER a través de vesículas de transporte hacia el aparato de Golgi, donde se siguen modificando por la adición de oligosacáridos. Las moléculas de procolágeno modificadas se empaquetan en vesículas recubiertas de clatrina en la red *trans* del Golgi (TGN) e inmediatamente se transportan fuera de la célula.

Cuando el procolágeno entra en el medio extracelular, las enzimas proteolíticas, **procolágeno-peptidasas,** endopeptidasas situadas en el lado extracelular de la membrana plasmática, escinden los propéptidos (eliminando una parte de los extremos deshilachados) de ambos terminales amino y carboxilo (v. fig. 4.7). La molécula recién formada es más corta (280 nm de longitud) y se conoce como ***molécula de tropocolágeno.*** Las moléculas de tropocolágeno se ensamblan espontáneamente entre sí (v. fig. 4.7) en la dirección cabeza-cola, formando una matriz escalonada regular, generando fibrillas que muestran bandas de 67 nm, las cuales se encuentran en los tipos de colágeno I, II, III, V y XI (v. fig. 4.5). La formación y el mantenimiento de la estructura fibrilar se refuerzan por los enlaces covalentes que se crean entre los residuos de lisina e hidroxilisina de las moléculas de tropocolágeno vecinas.

A medida que el tropocolágeno se autoensambla tridimensionalmente, los espacios entre las cabezas y las colas de las sucesivas moléculas se alinean en una sola fila como **regiones comunicantes** *(gap regions)* que se repiten (cada 67 nm) en filas vecinas pero no contiguas (v. figs. 4.5 y 4.7). Del mismo modo, las superposiciones de las cabezas y las colas de las filas próximas se corresponden unas con otras como las **regiones de superposición.** Las tinciones con metales pesados que se utilizan en microscopia electrónica se depositan preferentemente en las regiones comunicantes. Por consiguiente, cuando se observa con el microscopio electrónico, el colágeno muestra bandas claras y oscuras alternantes. Las bandas oscuras representan las regiones comunicantes llenas de metales pesados, y las bandas claras representan las regiones de superposición, donde no pueden depositarse los metales pesados (v. fig. 4.6). La formación de algunos tipos de colágeno requiere la presencia de otros colágenos, como el tipo XI, el cual forma el núcleo del colágeno de tipo I.

La alineación de las fibrillas de colágeno y los haces de fibras está determinada por las células que los sintetizan. El procolágeno se libera en pliegues y surcos del plasmalema, que actúan como moldes que organizan las fibrillas que se forman en la dirección correcta. La orientación de las fibrillas es aún mejor, porque las células tiran de las fibrillas y las arrastran físicamente para que se ajusten al patrón requerido.

La estructura fibrilar está ausente en el **colágeno de tipo IV y VII** debido a que los propéptidos no se eliminan de la molécula de procolágeno. Sus moléculas de procolágeno se ensamblan para formar dímeros, que, a su vez, forman una malla similar al fieltro.

Correlaciones clínicas

La hidroxilación de los residuos de prolina requiere la presencia de vitamina C. En los individuos con una deficiencia de esta vitamina, las cadenas α de las moléculas de tropocolágeno son incapaces de formar hélices estables, y las moléculas de tropocolágeno no pueden agregarse formando las fibrillas. Este trastorno, conocido como **escorbuto,** afecta primero a los tejidos conjuntivos con un recambio alto de colágeno, como el ligamento periodontal y la encía (fig. 4.8). Puesto que estas dos estructuras son responsables de mantener los dientes en sus alveolos, los síntomas del escorbuto comprenden hemorragia de las encías y dientes sueltos. Si se prolonga la deficiencia de vitamina C, también se ven afectados otros sitios. Estos síntomas pueden aliviarse por el consumo de alimentos ricos en vitamina C.

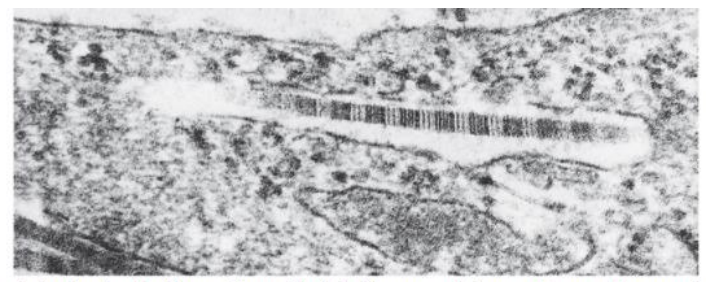


FIG. 4.8 Degradación del colágeno de tipo I por los fibroblastos. El recambio del colágeno es relativamente lento en algunas regiones del organismo (p. ej., en los huesos, donde puede ser estable durante 10 años), mientras que en otras regiones como las encías y el ligamento periodontal, la vida media del colágeno puede ser de semanas o meses. Los fibroblastos de las encías y el ligamento periodontal son responsables tanto de la síntesis como de la reabsorción del colágeno. (Tomado de Ten Cate AR. *Oral Histology: Development, Structure, and Function.* 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994.)

Tipos de colágeno

Los 30 tipos de colágeno pueden encuadrarse al menos en cuatro categorías: formador de fibrillas, asociado a fibrillas, formador de redes y colágenos transmembrana.

Los 30 tipos de colágeno se clasifican en cuatro categorías: formador de fibrillas, asociado a fibrillas, formador de redes y colágenos transmembrana. La última categoría también se conoce como *proteínas tipo-colágeno.*

1. Los **colágenos formadores de fibrillas,** cuyas síntesis acabamos de describir, son los tipos I, II, III, V y XI.

El **colágeno de tipo I** es el más frecuente y constituye aproximadamente el 80% de todos los colágenos del cuerpo. Se localiza en la dermis cutánea, cápsulas de órganos, matriz ósea, ligamentos, tendones y fibrocartílago. Actúa para resistir las fuerzas de tracción y conecta el músculo con el hueso a través de tendones, y el hueso con el hueso a través de ligamentos. El colágeno de tipo I posee un núcleo de colágeno IX y los colágenos V y XII se incorporan a su estructura fibrilar durante la síntesis. El **colágeno de tipo II** se localiza en la MEC del cartílago hialino y elástico y también resiste la tensión. Durante la formación del colágeno II, las fibras de colágeno IX reforzadas con condroitina-sulfato se incorporan a su

estructura fibrilar. El **colágeno de tipo III** se conoce como fibra reticular, pero es un colágeno formador de fibrillas que genera el entramado estructural de órganos como el hígado, los ganglios linfáticos, el bazo, el pulmón y el andamiaje de diversos tejidos, como el músculo y el tejido adiposo. El **colágeno de tipo V** es mayoritario en el embrión y también ayuda al desarrollo de los colágenos I y III al acoplarse con ambos.

Correlaciones clínicas

La deficiencia de la enzima **lisil hidroxilasa,** así como en el colágeno de tipo V con mutaciones asociadas en las cadenas α1(V) y/o α2(V), da lugar a un entrecruzamiento anormal entre las moléculas de tropocolágeno, con el consiguiente trastorno genético conocido como **síndrome de Ehlers-Danlos**. Las personas afectadas poseen fibras de colágeno anormales que dan lugar a hiperlaxitud articular e hiperextensión cutánea. En muchos casos, la piel de estos pacientes se traumatiza fácilmente y las articulaciones afectadas pueden dislocarse.

El **colágeno de tipo XI** forma el núcleo central en el que se acopla el colágeno I y también estabiliza al colágeno II presente en los cartílagos hialino y elástico.

2. Los **colágenos asociados a fibrillas** son colágenos estabilizadores, ya que forman puentes moleculares entre los colágenos formadores de fibrillas y los componentes de la sustancia fundamental. Hay dos tipos de colágenos asociados a fibrillas:

El **colágeno de tipo XII** se une al colágeno I de la dermis y a los tejidos conectivos de la placenta.

El **colágeno de tipo IX** se une a los colágenos II del cartílago.

3. Los **colágenos formadores de redes** están formados por células epiteliales y, a diferencia de los colágenos de tipo fibroso, no están expuestos a la **procolágeno peptidasa,** la enzima que escinde a los telopéptidos de los extremos de las **moléculas de procolágeno.** Por lo tanto, en lugar de las **moléculas de tropocolágeno** que forman las unidades básicas de los colágenos fibrosos, las moléculas de **procolágeno** forman la unidad básica de los colágenos formadores de redes. Las unidades de procolágeno no se pueden asociar para formar fibras; en su lugar, forman **dímeros** que se acoplan a otros dímeros para formar una **red de láminas finas tridimensionales** entrelazadas. Hay dos tipos de colágenos formadores de redes:

El **colágeno de tipo IV** forma la lámina densa de la lámina basal (y la lámina externa).

El **colágeno de tipo VII** se agrega en fajos para formar **fibras de anclaje,** cuyas funciones son acoplar la lámina basal a la lámina reticular de la membrana basal.

4. Los **colágenos transmembrana** (conocidos también como ***proteínas tipo-colágeno***) son proteínas integrales, una de las cuales, el **tipo XVII,** actúa en la adherencia de la epidermis a la dermis. Por lo tanto, estos colágenos transmembrana son componentes de los hemidesmosomas. Hay otros tres tipos de colágenos transmembrana, los XIII, XXIII y XXV, cuyas funciones no se comprenden aún.

Correlaciones clínicas

1. Al finalizar la cirugía, la piel que se ha seccionado se sutura cuidadosamente; por lo general, las suturas se retiran aproximadamente al cabo de 1 semana. En ese momento, la resistencia de la dermis a la tracción es de tan solo un 10% de lo normal. En las siguientes 4 semanas aumenta hasta alrededor del 80%, pero en muchos casos nunca llega al 100%. La debilidad inicial se atribuye a la formación de colágeno de tipo III al principio de la cicatrización de la herida. La mejoría posterior de la resistencia a la tracción se debe a la maduración de la cicatriz, cuando el colágeno III se sustituye por colágeno I.
2. Algunos individuos, especialmente los de raza negra, tienen una predisposición a acumular un exceso de colágeno durante la cicatrización de las heridas. En estos pacientes, la cicatriz forma un crecimiento abultado conocido como **queloide.**
3. La malformación de los colágenos de **tipo XVII,** que antes se conocía como antígeno del penfigoide ampolloso, da lugar a la formación de ampollas en la piel y las mucosas debido a la adherencia incompleta del epitelio al tejido conjuntivo subyacente, un trastorno que se conoce como **epidermólisis ampollosa.**
4. La malformación de los **colágenos II** y **XI** produce una enfermedad conocida como **síndrome de Stickler,** un trastorno genético que causa defectos en la formación del hueso y el tejido conjuntivo. Dependiendo del grado de mutación de los genes que codifican los colágenos II y XI, así como de otras mutaciones que se atribuyen, la gravedad del síndrome de Stickler puede variar desde ser asintomático hasta causar malformaciones graves. Estas pueden consistir en defectos orales, como paladar hendido, disminución del tamaño de la mandíbula y agrandamiento de la lengua, defectos oculares, como desprendimiento de retina, miopía, glaucoma y malformación del humor vítreo; defectos del aparato auditivo, que causan pérdida de la audición parcial o total, y artritis de inicio precoz.

Fibras elásticas

A diferencia del colágeno, las fibras elásticas son muy adaptables y pueden alargar su longitud en reposo hasta una vez y media sin romperse. Cuando se libera la fuerza, recuperan su longitud inicial.

La presencia de las **fibras elásticas** en la MEC proporciona gran parte de la elasticidad del tejido conectivo (figs. 4.9 y 4.10; v. fig. 4.2). En el tejido conjuntivo laxo, las fibras elásticas son finas, largas y ramificadas, pero pueden agruparse para formar haces más gruesos en los ligamentos y las láminas fenestradas. Las colecciones gruesas de fibras elásticas se encuentran en el ligamento amarillo de la columna vertebral, y forman capas concéntricas en las paredes de los vasos sanguíneos más grandes; de hecho, las fibras elásticas constituyen aproximadamente el 50% del peso seco de la aorta.

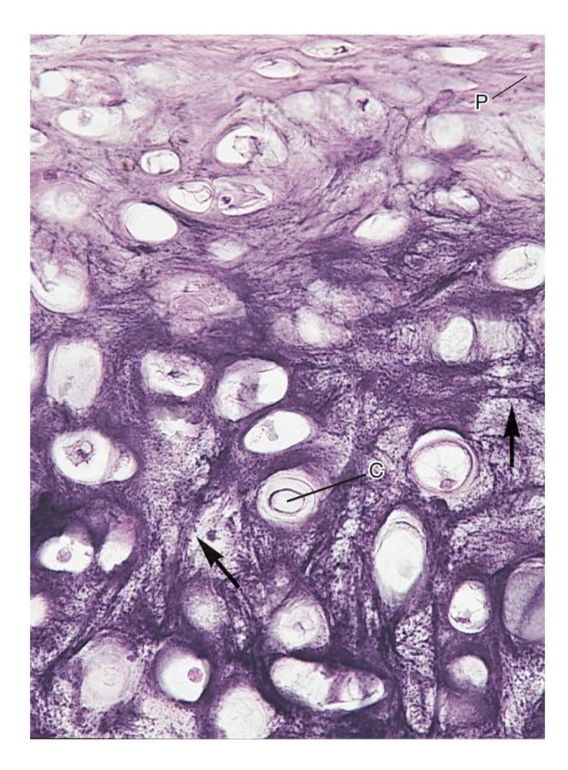


FIG. 4.9 Obsérvese la presencia de fibras elásticas *(flechas)* en la matriz en esta micrografía del cartílago elástico. Los grandes condrocitos del cartílago elástico ocupan espacios conocidos como *lagunas* en la matriz rica en proteoglicanos. Los haces grandes de fibras elásticas son claramente evidentes y parece que están dispuestos de forma aleatoria. Obsérvese que las fibras elásticas gruesas están formadas por fibrillas finas. *C,* condrocito; *P,* pericondrio (×270).

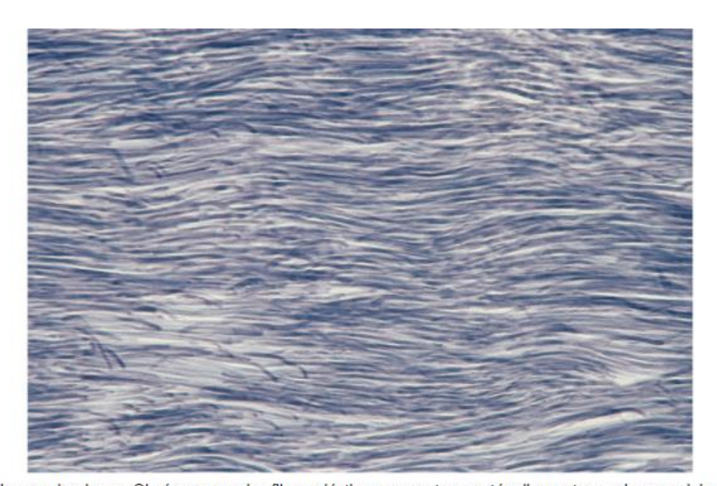


FIG. 4.10 Tejido conjuntivo elástico regular denso. Obsérvese que las fibras elásticas son cortas y están dispuestas casi en paralelo entre sí y que sus extremos se curvan ligeramente. A diferencia del tejido conjuntivo de colágeno regular denso, donde las fibras y las fibrillas de colágeno son paralelas, las fibras elásticas parecen algo desalineadas (×270).

Las fibras elásticas son sintetizadas por los fibroblastos del tejido conjuntivo, así como por las células del músculo liso de los vasos sanguíneos. Estas fibras están formadas por **elastina, fibrilina 1** y **fibulina 5,** así como por **colágeno de tipo VIII.**

- La **elastina** es una proteína rica en residuos de glicina, lisina, alanina, valina y prolina, pero que no contiene hidroxilisina. Deriva de un precursor soluble, la **tropoelastina,** el cual se vuelve insoluble debido al entrecruzamiento de sus residuos de lisina por la enzima lisiloxidasa. De esta manera, las cadenas de elastina que se forman se mantienen unidas, porque cuatro moléculas de lisina, cada una perteneciente a una cadena de elastina diferente, forman enlaces covalentes entre sí para conformar lo que se conoce como ***enlaces cruzados de desmosina.*** Como los residuos de desmosina son muy deformables, aportan un alto grado de elasticidad a las fibras elásticas; de hecho, estas fibras pueden estirarse a aproximadamente el 150% de su longitud de reposo antes de romperse. Después de estirarse, las fibras elásticas vuelven a su longitud de reposo.
- El núcleo de elastina de las fibras elásticas está rodeado por una vaina de **microfibrillas;** cada microfibrilla tiene aproximadamente 10 nm de diámetro y está formada por la glicoproteína **fibrilina 1** (fig. 4.11). Durante la síntesis de las fibras elásticas, las moléculas de fibrilina se sintetizan primero y se configuran en forma de varilla para formar una microfibrilla. Varias microfibrillas se reúnen para formar un cilindro hueco, y la tropoelastina se deposita en el espacio rodeado por las microfibrillas (fig. 4.12). La tropoelastina soluble, que forma enlaces químicos con la fibrilina 1, se convierte en **elastina** por la acción de la lisina oxidasa.
- Las integrinas de las células que sintetizan las fibras elásticas se unen a la **fibulina 5,** una proteína que facilita la formación de fibras elásticas y que tiene afinidad por sí misma, así como por la tropoelastina y la fibrilina 1.
- Se ha demostrado que el **colágeno de tipo VIII** también forma una parte de las fibras elásticas. Puesto que el colágeno no es elástico, se cree que el colágeno de tipo VIII actúa para limitar la cantidad de estiramiento permitido a las fibras elásticas.

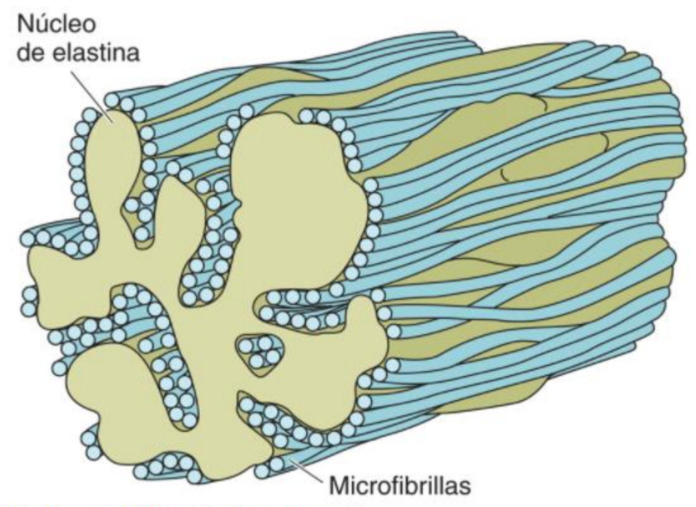


FIG. 4.11 Esquema de una fibra elástica. Las microfibrillas rodean la elastina amorfa.

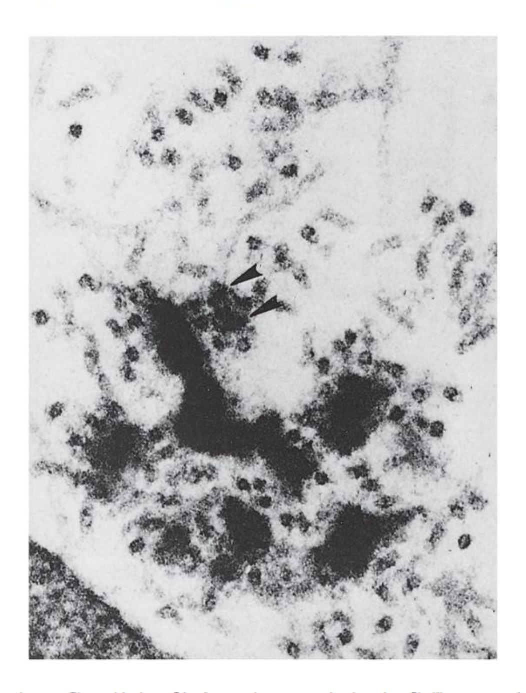


FIG. 4.12 Micrografía electrónica del desarrollo de una fibra elástica. Obsérvese la presencia de microfibrillas que rodean la matriz amorfa de la elastina como si un pequeño espacio estuviera delimitado por los listones de una valla *(puntas de flecha)*. Estas microfibrillas que contienen fibrilina se sintetizan y secretan en primer lugar, y después las células que las fabrican, ya sean fibroblastos del tejido conjuntivo o células musculares lisas de un vaso sanguíneo, secretan la elastina al medio rodeado por las microfibrillas. (Tomado de Fukuda Y, Ferrans VJ, Crystal RG. Development of elastic fibers of nuchal ligament, aorta, and lung of fetal and postnatal sheep: an ultrastructural and electron microscopic immunohistochemical study. *Am J Anat.* 1984;170:597-629. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Correlaciones clínicas

La integridad de las fibras elásticas depende de la presencia de microfibrillas. Los pacientes con el **síndrome de Marfan** tienen un defecto en el gen del cromosoma 15 que codifica la fibrilina, por lo que las fibras elásticas no se forman adecuadamente. Las personas afectadas de gravedad por este trastorno tienen predisposición a sufrir rotura de aorta.

Membrana basal

Cuando la membrana basal se observa al microscopio electrónico se aprecia que está formada por la lámina basal y la lámina reticular.

La **membrana basal,** que se tiñe bien con la reacción de ácido peryódico de Schiff y con otras tinciones histológicas que detectan GAG, se encuentra formando una región estrecha entre el epitelio y el tejido conjuntivo. Una estructura similar a la membrana basal, la **lámina externa,** rodea las células del músculo liso y esquelético, los adipocitos y las células de Schwann.

Al microscopio electrónico, la membrana basal tiene dos componentes: la **lámina basal,** un producto de las células epiteliales, y la **lámina reticular,** fabricada por las células del tejido conjuntivo (fig. 4.13).

Lámina basal

La lámina basal, un producto del epitelio, posee dos componentes: la lámina lúcida y la lámina densa.

Las micrografías electrónicas de la **lámina basal** muestran sus dos regiones: la **lámina lúcida,** una región electrón-transparente de 50 nm de grosor situada justo debajo del epitelio, y la **lámina densa,** una región electrodensa de 50 nm de grosor (figs. 4.13 a 4.15).



FIG. 4.13 Micrografía electrónica de la lámina basal de la córnea humana. Obsérvense los hemidesmosomas *(flechas gruesas)* y las placas de anclaje entre las fibrillas de anclaje *(flechas finas)*. Obsérvese también que la membrana de la célula basal es claramente visible y que las placas de los hemidesmosomas están unidas a la superficie citoplásmica de la membrana plasmática basal. La línea densa de aspecto amorfo que sigue el contorno de la membrana plasmática basal es la lámina densa, y el área clara entre ella y la membrana plasmática basal es la lámina lúcida. Estas dos láminas constituyen la lámina basal procedente del epitelio. La región que se encuentra por debajo de la lámina densa es la lámina reticular procedente del tejido conjuntivo (×50.000). (Tomado de Albert D, Jakobiec FA. *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences*. Philadelphia: WB Saunders; 1994.)

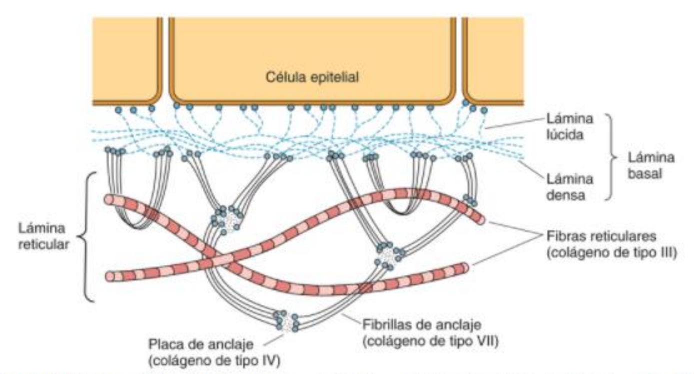


FIG. 4.14 Esquema de la lámina basal y la lámina reticular. (Modificado de Fawcett DW. *Bloom and Fawcett's a Textbook of Histology*. 12th ed. New York: Chapman and Hall; 1994.)

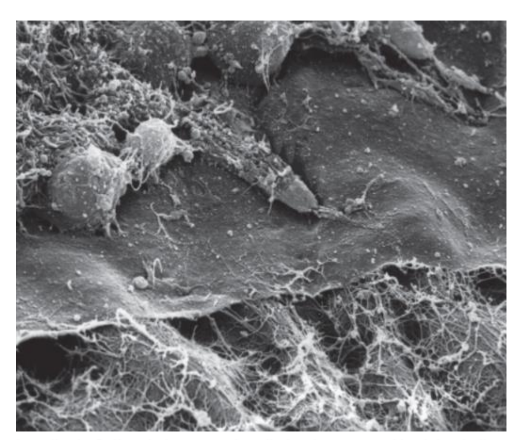


FIG. 4.15 Imagen de la córnea de un embrión de pollo de 6 días de la que se ha eliminado una porción del epitelio, exponiendo las células epiteliales de la membrana basal subyacente. La propia membrana se ha eliminado parcialmente, revelando el estroma corneal primario subyacente formado por fibrillas de colágeno organizadas de forma ortogonal. La *barra blanca* en la parte inferior izquierda equivale a 10 μm. (Por cortesía de Robert L. Trelstad.)

La **lámina lúcida** está formada principalmente por las glicoproteínas extracelulares **laminina** y **entactina,** así como por fracciones de **integrinas** y **distroglicanos** (es decir, receptores de laminina transmembrana, que se analizan más tarde en este capítulo) que se proyectan desde la membrana plasmática de las células epiteliales en la lámina basal. En los tejidos que se congelan rápidamente, la lámina lúcida suele estar ausente. Esto sugiere que podría ser un artefacto por la fijación, y, por tanto, la lámina densa podría estar más cerca de las integrinas y de los distroglicanos de la membrana plasmática basal de lo que se creía anteriormente.

La **lámina densa** está compuesta de colágeno de tipo IV y está revestida tanto por la lámina lúcida como la lámina reticular por el proteoglicano **perlecano.** Las cadenas laterales de **heparán-sulfato** que se proyectan desde el núcleo de la proteína del perlecano forman un polianión. La cara de la lámina reticular de la lámina densa también posee **fibronectina.**

La **laminina** tiene dominios que se unen al colágeno de tipo IV, el heparán-sulfato y las integrinas y los distroglicanos de la membrana plasmática basal de las células epiteliales, que así se anclan a la lámina basal. La lámina basal está bien sujeta a la lámina reticular por varias moléculas, como la fibronectina, fibrillas de anclaje (colágeno de tipo VII) y las microfibrillas (fibrilina 1), todas ellas sintetizadas por los fibroblastos del tejido conjuntivo (fig. 4.16).

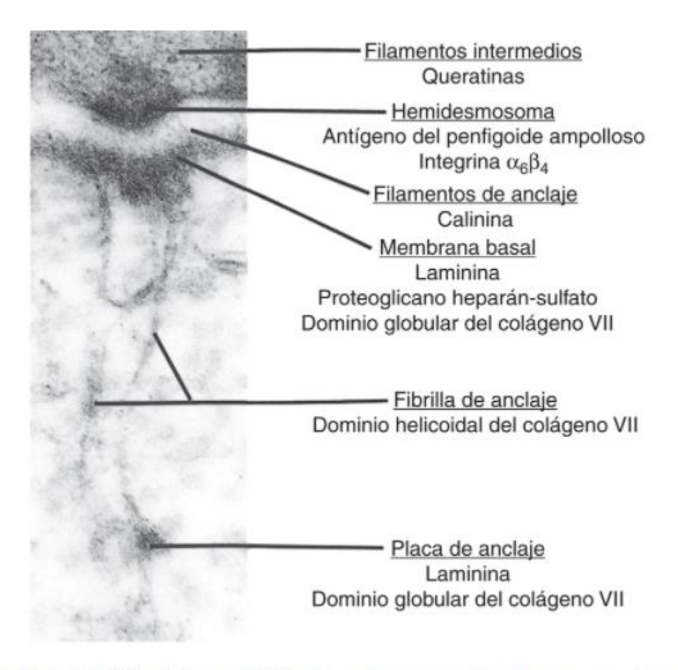


FIG. 4.16 Micrografía electrónica de la lámina basal del epitelio corneal (×165.000). (Tomado de Albert D, Jakobiec FA. *Principles and Practice of Ophthalmology: Basic Sciences.* Philadelphia: WB Saunders; 1994.)

La lámina basal actúa como un filtro molecular y como soporte para el epitelio superpuesto. El filtrado se debe no solo al colágeno de tipo IV, cuya malla forma un filtro físico con tamaños específicos de poros, así como también frente a las cargas negativas que tiene el heparán-sulfato, el cual restringe preferentemente el paso de otras moléculas con carga negativa. Otras funciones de la lámina basal son facilitar la actividad mitótica y la diferenciación celular, modular el metabolismo celular, colaborar en el establecimiento de la polaridad celular, participar en la modificación de la disposición de las proteínas integrales localizadas en la membrana plasmática basal y actuar como un camino para la migración celular, como sucede en la reepitelización durante la reparación de las heridas o en el restablecimiento de las uniones neuromusculares durante la regeneración de los nervios motores.

Correlaciones clínicas

La membrana basal que forma una cápsula alrededor del cristalino del ojo, conocida como **membrana basal del cristalino (MBC)**, ayuda a mantener el cristalino en su posición dentro del globo ocular. Durante la cirugía de cataratas, el cristalino natural turbio es sustituido por una lente artificial, de manera que no se altera la cápsula del cristalino y, por lo tanto, forma un elemento de apoyo para la lente artificial. En cerca del 30% de los pacientes, la cara posterior de la MBC se vuelve opaca unos pocos años después de la cirugía. Esta opacificación de la cápsula posterior (OCP), conocida también como **formación de catarata secundaria,** es el resultado de la actividad mitótica de las células epiteliales del cristalino que permanecieron después de extirpar el cristalino natural opaco. Afortunadamente, la realización en la consulta médica de un simple orificio con un haz de láser en las células epiteliales del cristalino formadas después de la cirugía suele aliviar el problema.

Lámina reticular

La lámina reticular procede del tejido conjuntivo y es responsable de fijar la lámina densa al tejido conjuntivo subyacente.

La **lámina reticular** (v. figs. 4.13, 4.14 y 4.16) es sintetizada por los fibroblastos y se compone de **colágeno de tipos III, VII (fibrillas de anclaje)** y **XVIII,** y una pequeña cantidad de **colágenos de tipo I;** además, también tiene una pequeña cantidad de **microfibrillas.** La lámina reticular forma la interfase entre la lámina basal y el tejido conjuntivo subyacente, y su grosor varía dependiendo de la fricción que debe soportar el epitelio superpuesto. Por tanto, es bastante gruesa en la piel y muy fina debajo del revestimiento epitelial de los alveolos pulmonares; sin embargo, en la mayoría de los casos tiene aproximadamente 200 nm de grosor.

Las fibras de colágeno de tipo I y III forman bucles de tejido conjuntivo en la lámina reticular, donde interactúan con, y se unen a, las microfibrillas y las fibrillas de anclaje, y el colágeno de tipo XVIII de la lámina reticular. Además, los grupos básicos de las fibras de colágeno forman enlaces con los grupos ácidos de los GAG de la lámina densa. Los dominios de unión del colágeno y los dominios de los GAG de fibronectina ayudan aún más al anclaje de la lámina basal a la lámina reticular. Por tanto, la vaina epitelial está unida al tejido conjuntivo subyacente por estas zonas acelulares, flexibles y resistentes, la lámina basal y la lámina reticular.

Integrinas y distroglicanos

Las integrinas y los distroglicanos son glicoproteínas transmembrana que actúan como receptores de la laminina y como organizadores del ensamblaje de la lámina basal.

Las **integrinas** son proteínas transmembrana que se parecen a los receptores de la membrana plasmática porque forman enlaces con ligandos. Sin embargo, a diferencia de las de los receptores, sus regiones citoplásmicas están unidas al citoesqueleto y sus *ligandos* no son moléculas de señalización, sino miembros estructurales de la MEC, como el colágeno, la laminina y la fibronectina. Por otra parte, la asociación entre una integrina y su ligando es mucho más débil que la que existe entre un receptor y su ligando. Las integrinas son mucho más numerosas que sus receptores, compensando así la debilidad de los enlaces. Al mismo tiempo, facilitan la migración de las células a lo largo de una superficie de la MEC.

Las integrinas son heterodímeros (~250.000 Da) formados por cadenas de **glicoproteínas α y β** cuyos terminales carboxilo se unen a la **talina,** la **paxilina,** la **vinculina** y la **actinina α** del citoesqueleto que, a su vez, forman enlaces con los **filamentos de actina.** Sus terminales amino poseen sitios de unión para las macromoléculas de la MEC (v. cap. 2, fig. 2.33). Puesto que las integrinas enlazan el citoesqueleto a la MEC, también se llaman ***enlazadores transmembrana.*** La cadena α de la molécula de integrina se une al Ca^{2+} o al Mg^{2+}, cationes divalentes necesarios para que se mantenga la unión adecuada con el ligando. De esta manera, las moléculas de integrina forman una gran cantidad de **adhesiones focales (uniones de anclaje)** que ayudan a asegurar el epitelio a la lámina basal.

Muchas integrinas difieren en su ligando, distribución celular y función. Algunas se denominan comúnmente *receptores* de su ligando (p. ej., receptor de laminina, receptor de fibronectina). Las células pueden modular la afinidad del receptor por su ligando regulando la disponibilidad de cationes divalentes, modificando la conformación de la integrina o alterando la afinidad de la integrina por el ligando. Así, las células no se quedan fijadas en una posición determinada cuando sus integrinas se unen a las macromoléculas de la MEC, ya que pueden moverse cuando se liberan las uniones integrina-ligando.

Además de sus funciones en la adhesión, las integrinas participan en la transducción de señales bioquímicas en procesos intracelulares activando las cascadas del sistema de segundo mensajero. La versatilidad de las integrinas en la transducción bioquímica se manifiesta por su capacidad para estimular diversas rutas de señalización como la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), la proteína cinasa C (PKC, *protein kinase C*) y las rutas del fosfoinosítido que conducen a la activación del ciclo celular, la diferenciación celular, la reorganización del citoesqueleto, la regulación de la expresión de genes e incluso la muerte celular programada a través de la apoptosis. Con frecuencia, las integrinas deben activarse por la **cinasa de adhesión focal** (**FAK,** *focal adhesion kinase*), una proteína tirosina cinasa, para que puedan iniciar las funciones de señalización.

Los **distroglicanos** son glicoproteínas que también están formadas por dos subunidades, un **distroglicano β transmembrana** y un **distroglicano α extracelular.** El distroglicano α se une a la laminina de la lámina basal, pero en diferentes sitios que la molécula de integrina. La fracción intracelular del distroglicano β se une a la proteína fijadora de actina **distrofina,** que a su vez se une a la actinina α del citoesqueleto.

Los distroglicanos y las integrinas tienen funciones importantes en el ensamblaje de las láminas basales, ya que los embriones que carecen de una de estas glicoproteínas o de ambas no pueden formar láminas basales normales.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 4.17 y 4.18.

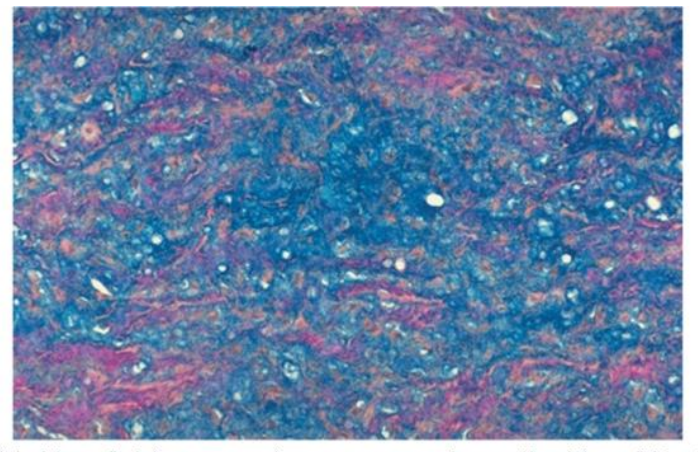


FIG. 4.17 Esta tinción de mucina de la túnica media de la aorta muestra lo que se conoce como degeneración quística medial. Las fibras elásticas de color rosa, en lugar de discurrir en formaciones paralelas, están interrumpidas por depósitos de sustancia fundamental mucoide de color azul. Esto es característico del síndrome de Marfan, que afecta a los tejidos conjuntivos que contienen elastina. Esto debilita el tejido conjuntivo, lo que explica la tendencia a la disección aórtica. (Tomado de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Atlas of Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.)

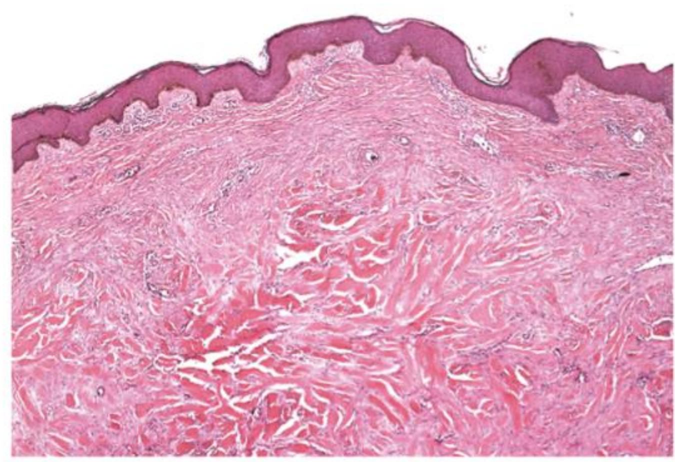


FIG. 4.18 Imagen microscópica de un queloide. Obsérvese el depósito de colágeno grueso en la dermis. (Tomado de Kumar V, et al. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:110.)

Correlaciones clínicas

Los individuos con el trastorno autosómico recesivo denominado **deficiencia de adhesión de leucocitos** son incapaces de sintetizar la cadena β de las integrinas de los leucocitos, lo que imposibilita su adhesión a las células endoteliales de los vasos sanguíneos, por lo que no pueden migrar a las zonas de inflamación. Los pacientes con esta enfermedad tienen dificultades para combatir las infecciones bacterianas.

Preguntas de revisión

1. Un paciente cuyos síntomas consisten en piel de color violáceo con ampollas grandes, fiebre, malestar general, taquicardia y mucho dolor se diagnostica de fascitis necrosante. La rápida propagación de *Staphylococcus aureus* y de estreptococos del grupo A que asola el tejido conectivo de este paciente se debe a la capacidad de estos microorganismos para destruir uno de los componentes de la matriz extracelular de la piel. ¿Cuál es ese componente?

   a. ácido hialurónico
   b. queratán-sulfato
   c. dermatán-sulfato
   d. heparán-sulfato
   e. condroitina-sulfato 4

2. Un paciente afroamericano se sometió a una cirugía y presenta una excrecencia elevada y muy gruesa en la zona de la incisión cutánea. Esta excrecencia elevada se conoce como queloide y se debe a la acumulación excesiva de:

   a. ácido hialurónico
   b. proteoglicanos
   c. colágeno de tipo I
   d. fibras elásticas
   e. fibras de oxitalán

3. La fuerza de tracción de una herida que está cicatrizando aproximadamente 1 semana después de suturar las superficies de corte de la piel es de un 10% de la fuerza de tracción normal de la piel. La debilidad inicial de la dermis durante la cicatrización de la herida se debe a material elaborado muy rápidamente por los fibroblastos cercanos a la herida. Este material es:

   a. colágeno de tipo I
   b. colágeno de tipo II
   c. colágeno de tipo III
   d. colágeno de tipo V
   e. colágeno de tipo VII

4. Un médico ve a un paciente por primera vez; es un paciente muy delgado, de piernas delgadas e inusualmente largas, con dedos alargados. Su historia indica que ha sido diagnosticado de un trastorno del tejido conectivo, conocido como síndrome de Marfan. La mutación que causa este síndrome afecta a:

   a. tropomiosina
   b. troponina
   c. microfibrillas
   d. elastina
   e. fibrilina 1

5. Un paciente con déficit de adhesión de leucocitos tendrá:

a. un trastorno autosómico dominante
b. un trastorno cromosómico ligado al sexo
c. adhesinas disfuncionales
d. integrinas disfuncionales
e. cadherinas disfuncionales

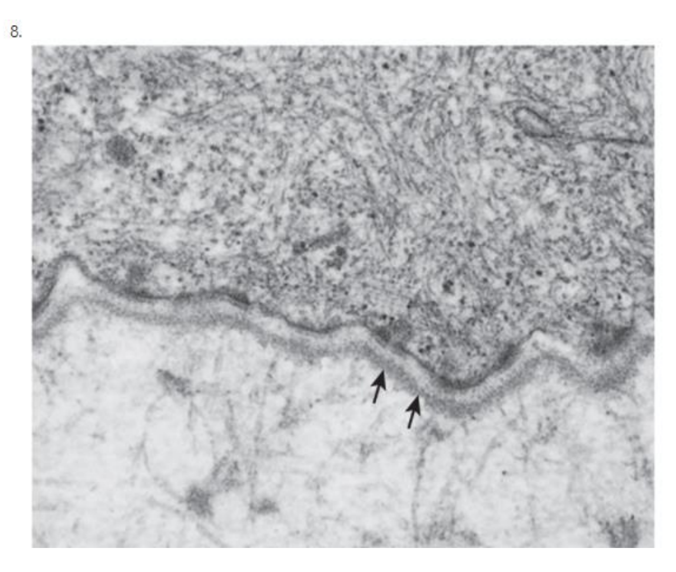
6. En la exploración de un bebé de 9 meses el pediatra observa que no gana peso y que presenta unas articulaciones delgadas y con pequeños bultos. Los padres explican que ellos mismos le hacen la comida y que ha estado muy irritable, y llora mucho al gatear. Las encías del bebé están notablemente enrojecidas. El pediatra sospecha falta de vitamina C en la dieta y recomienda a los padres cambiar a alimentos infantiles preparados y les insta a ofrecerle zumos de cítricos. Además, debe recibir dosis altas de vitamina C durante 7 días y mantener una dosis menor otros 30 días más. La vitamina C es necesaria para la síntesis normal de:

a. elastina
b. fibrilina
c. tropocolágeno
d. troponina
e. ácido hialurónico

7. Un niño de 12 años se queja de luxaciones frecuentes de las articulaciones. En la exploración, el médico observa que el paciente presenta articulaciones hiperextensibles, con una piel sumamente estirable y cifoescoliosis (joroba en la espalda). El médico sospecha de:

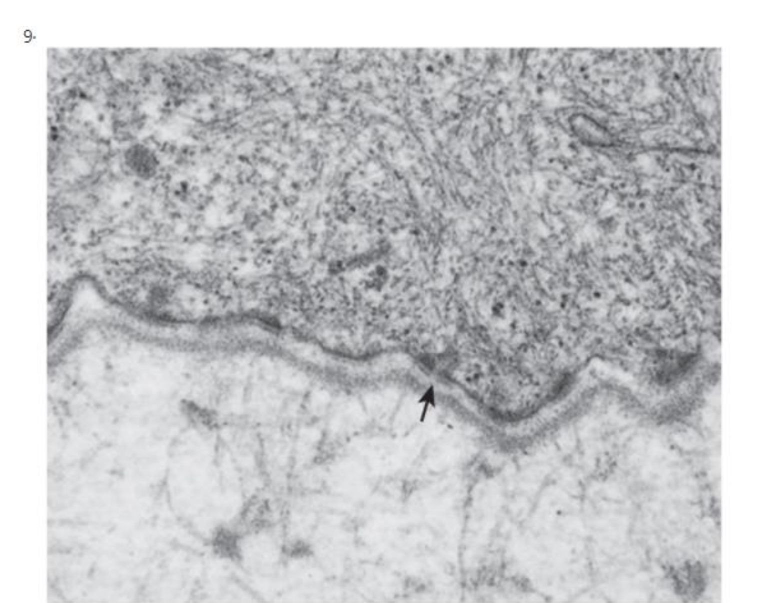
a. escorbuto
b. síndrome de Ehlers-Danlos
c. síndrome de Marfan
d. cutis laxa
e. mucopolisacaridosis

8.



Las flechas apuntan hacia una zona rica en:
a. colágeno de tipo I
b. colágeno de tipo II
c. colágeno de tipo III
d. colágeno de tipo IV
e. colágeno de tipo VII

9.



La zona clara señalada por la punta de la flecha es rica en:

a. ácido hialurónico.

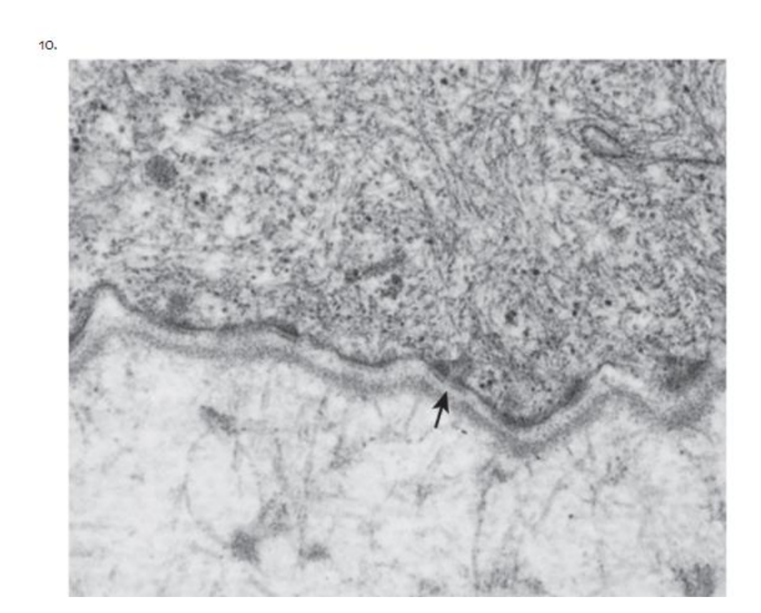
b. fibronectina.

c. laminina.

d. perlecano.

e. cadherinas.

10.



Un paciente anciano es examinado por su dermatólogo porque ha desarrollado prurito y ampollas en la piel. Si las ampollas afectan a la región señalada por la flecha en esta micrografía electrónica y se demuestra que el paciente tiene IgG a lo largo de la misma zona señalada por las flechas, probablemente esté padeciendo:

a. dermatitis herpetiforme.
b. dermatitis atópica.
c. pénfigo vulgar.
d. pénfigo foliáceo.
e. penfigoide ampolloso.

Respuestas

1. A. El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano muy grande que no está sulfatado y no está unido a una proteína central. Es capaz de unirse a un gran número de proteoglicanos, formando así una molécula muy grande con un dominio enorme. Este complejo macromolecular muy grande es responsable del «estado gelatinoso» de la matriz extracelular. *Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A poseen hialuronidasa, que escinde el ácido hialurónico y convierte el gel a un «estado soluble», facilitando una propagación muy rápida de los microorganismos a través del elemento de tejido conectivo, destruyendo los tejidos a su paso. Algunos llaman a estos microorganismos bacterias comedoras de carne. Los otros cuatro glicosaminoglicanos son mucho más pequeños y, al unirse a una proteína central, forman proteoglicanos. No son lo suficientemente grandes por sí mismos para formar un gel.
2. C. Los afroamericanos muestran una predilección especial para una acumulación excesiva de colágeno de tipo I en el lugar de la cicatrización de la herida.
3. C. El primer colágeno en formarse por los fibroblastos y que influye sobre el cierre inicial de la herida es el colágeno de tipo III (fibras reticulares). Este tipo de colágeno más fino tiene una fuerza de tracción muy débil y es reemplazado por el colágeno de tipo I en las 4 semanas siguientes a la lesión. En dicho momento, la fuerza de tracción del tejido cicatrizado es aproximadamente del 80% de la fuerza de tracción de la piel intacta.
4. E. El síndrome de Marfan se debe a una mutación que afecta al gen que codifica al componente de las fibras elásticas, conocido como fibrilina 1. Los individuos con este cuadro tienen a menudo problemas cardiovasculares, como aneurisma de aorta, elevada presión arterial y luxación del cristalino del globo ocular. Sus fibras de colágeno, fibras musculares y filamentos de actina son normales.
5. D. El déficit de adhesión de leucocitos es un trastorno autosómico recesivo que provoca la incapacidad de los leucocitos para sintetizar las cadenas beta de sus moléculas de integrina. Por lo tanto, los leucocitos son incapaces de adherirse a las células endoteliales y de migrar hacia el foco inflamatorio. Los pacientes con esta enfermedad presentan dificultades para resistir las infecciones bacterianas. Las adhesinas son antígenos de superficie de muchos microorganismos que les permiten adherirse a las superficies celulares de mamíferos, mientras que las cadherinas son responsables de las adhesiones entre células.
6. C. La vitamina C es necesaria para la hidroxilación de los residuos de prolina. La hidroxiprolina es necesaria para mantener unidas las cadenas α de las moléculas del tropocolágeno. La síntesis de elastina, fibrilina y ácido hialurónico no está afectada por la vitamina C. La troponina es una proteína presente en el músculo esquelético y cardíaco, y no está afectada por la falta de vitamina C.
7. C. El médico debe sospechar un síndrome de Ehlers-Danlos, ya que los individuos con este trastorno genético presentan articulaciones sumamente flexibles, cifoescoliosis ocasional y una piel que puede estirarse unos 5 cm y que, al liberarse, recupera su posición previa. Un paciente con escorbuto se reconoce por encías sangrantes y una posible desfiguración de los huesos largos de las piernas. Los pacientes con síndrome de Marfan suelen ser altos y delgados, con dedos especialmente largos. La cutis laxa se caracteriza por una piel elástica que cuelga holgada en los pliegues. Los pacientes con mucopolisacaridosis fallecen a edades muy jóvenes.
8. D. La lámina densa de la lámina basal está formada por un entramado de colágeno de tipo IV. El colágeno de tipo I es el colágeno más frecuente en el cuerpo y forma haces gruesos de fibras de colágeno. El colágeno de tipo II está presente en la matriz del cartílago; el colágeno de tipo III también se conoce como fibras reticulares, un colágeno fibroso y delgado con muchos grupos de azúcares que le permiten unirse a la tinción argéntica. El colágeno de tipo VII se localiza en la lámina reticular de la membrana basal.
9. C. La zona clara señalada por la punta de la flecha en esta micrografía electrónica representa el componente de la lámina lúcida de la lámina basal. Es rica en laminina, una glicoproteína que facilita la adhesión entre la lámina basal y las células epiteliales. La fibronectina se localiza en la parte de tejido conjuntivo de la lámina basal. Las cadherinas son proteínas transmembrana que permiten a las células contactar y adherirse entre sí. Ni el ácido hialurónico ni los perlecanos se localizan en esta región.
10. E. El penfigoide ampolloso es un cuadro autoinmunitario relativamente infrecuente que aparece en pacientes ancianos y en el que se produce IgG contra sus hemidesmosomas y se separa la epidermis de la dermis por la formación de ampollas. La dermatitis herpetiforme se parece al penfigoide ampolloso en el hecho de que las vesículas se forman en la interfase de la epidermis y la dermis y se acompaña de prurito. Sin embargo, el cuadro comienza en los puntos más altos de las crestas dérmicas, y solamente más tarde afecta a la totalidad de la interfase dérmica-epidérmica. La principal diferencia es que el anticuerpo implicado es la IgA, en lugar de la IgG. El pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo son cuadros ampollosos; sin embargo, la ampolla es intraepidérmica y supone la presencia de autoanticuerpos contra los desmosomas. La dermatitis atópica es más prevalente en los niños que en los adultos y suele localizarse en articulaciones en las que se produce flexión. Se acompaña de edema, una epidermis más gruesa de lo normal y un desarrollo excesivo del aparato reticular.

5: Epitelio y glándulas

Epitelio

El **tejido epitelial** lo integran dos entidades estructurales y funcionales diferentes: capas de células contiguas **(epitelios),** que recubren las superficies interna y externa del cuerpo, y agrupaciones de células **(glándulas),** que se originan a partir de epitelios que se invaginan.

Los epitelios derivan de las tres capas germinales. El **ectodermo** da lugar a la mucosa oral y nasal, la córnea, la epidermis y las glándulas cutáneas y mamarias; el hígado, el páncreas y el revestimiento de las vías respiratorias y el tubo digestivo derivan del **endodermo,** y los túbulos uriníferos del riñón, el revestimiento de los sistemas reproductores masculino y femenino, el revestimiento endotelial del sistema circulatorio y el mesotelio de las cavidades del cuerpo se desarrollan a partir del **mesodermo.**

Los tejidos epiteliales desempeñan numerosas funciones:

- **Protección** de los tejidos subyacentes del organismo de la abrasión y las lesiones.
- **Transporte transcelular** de moléculas a través de las capas epiteliales.
- **Secreción** de mucinógeno (precursor del moco), hormonas, enzimas y otras moléculas de diversas glándulas.
- **Absorción** de material desde la luz (es decir, tubo digestivo o ciertos túbulos renales).
- **Permeabilidad selectiva,** es decir, el control del movimiento de materiales entre compartimentos corporales.
- **Detección** de **sensaciones** a través de las papilas gustativas, la retina y las células ciliadas especializadas del oído.

Epitelio

Las células contiguas unidas firmemente que forman capas de recubrimiento o revestimiento del organismo se conocen como epitelio.

Las capas de células contiguas del epitelio están firmemente unidas entre sí por complejos de unión. Los epitelios tienen poco espacio extracelular y poca matriz extracelular. El epitelio se separa del tejido conjuntivo subyacente por una matriz extracelular, la **membrana basal,** formada por la **lámina basal** y la **lámina reticular** (que se analizan en el capítulo 4), sintetizada por las células epiteliales y las células del tejido conjuntivo. Debido a que el epitelio es avascular, el tejido conjuntivo de soporte adyacente suministra nutrientes y oxígeno por medio de sus lechos capilares por difusión a través de la membrana basal.

Clasificación de los epitelios

La clasificación de los epitelios se basa en la disposición y la morfología de sus células.

Los epitelios se clasifican según el número de capas de células que hay entre la lámina basal y la superficie libre, y por la morfología de las células epiteliales más superficiales (tabla 5.1). Si el epitelio se compone de una **sola capa de células** se llama ***epitelio simple,*** y si está formado por **más de una capa de células** se llama ***epitelio estratificado*** (fig. 5.1). La morfología de las células puede ser plana (escamosa), cúbica o cilíndrica cuando se observa en secciones perpendiculares a la membrana basal. Los epitelios estratificados se clasifican según la morfología de las células *solo de su capa superficial.* Además, de estas dos clases principales de epitelios, identificados además por la morfología celular, hay dos tipos más de epitelios: pseudoestratificado y de transición (v. fig. 5.1).

- El **epitelio escamoso simple** está formado por una sola capa de células muy juntas, planas o poligonales de perfil bajo. Cuando se observa desde la superficie, la capa epitelial se parece mucho a un suelo de baldosas con un núcleo abultado situado en el centro de cada célula (figs. 5.2 A y 5.3). Sin embargo, cuando se observa en un corte, solo algunas células muestran núcleos debido a que el plano de corte no suele incluir los núcleos. El epitelio plano simple reviste los alveolos pulmonares y forma el asa de Henle y la capa parietal de la cápsula de Bowman en el riñón, el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos y linfáticos, así como el mesotelio de las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal.

- El **epitelio cúbico simple** está formado por una sola capa de células de forma poligonal (v. figs. 5.2A y 5.3). Cuando se observa en una sección perpendicular a la superficie, las células presentan un perfil cuadrado con un núcleo redondo en posición central. Los epitelios cúbicos simples forman los conductos de muchas glándulas del organismo, el recubrimiento del ovario y muchos de los túbulos renales.
- Las células del **epitelio cilíndrico simple,** cuando se observan en una sección longitudinal, son altas, rectangulares, cuyos núcleos ovalados generalmente se encuentran al mismo nivel en la mitad basal de la célula (v. fig. 5.2B). El epitelio cilíndrico simple puede mostrar un borde estriado compuesto de **microvellosidades**, o prolongaciones citoplásmicas, estrechas, digitiformes, que sobresalen desde la superficie apical de las células. El epitelio cilíndrico simple reviste gran parte del tubo digestivo, la vesícula biliar y los conductos grandes de las glándulas; el que reviste el útero, los oviductos, los conductos eferentes y los bronquios pequeños es ciliado. En estos órganos, los **cilios** (estructuras que se asemejan a pelos) sobresalen de la superficie apical de las células cilíndricas hacia la luz.
- El **epitelio plano estratificado (no queratinizado)** es grueso, puesto que se compone de varias capas de células; solo la capa más profunda está en contacto con la lámina basal (fig. 5.4A). Las células más basales (más profundas) de este epitelio tienen forma cúbica, las situadas en el medio son polimorfas y las células de la superficie libre del epitelio son planas (escamosas), de ahí el nombre *plano estratificado.* Este epitelio se llama *no queratinizado* porque las células de la superficie son nucleadas. Generalmente, está húmedo y reviste la boca, la orofaringe, el esófago, las cuerdas vocales verdaderas y la vagina.
- El **epitelio plano estratificado (queratinizado)** es similar al epitelio plano estratificado (no queratinizado), excepto en que las capas superficiales del epitelio están formadas por células muertas cuyos núcleos y el citoplasma se han sustituido por queratina (fig. 5.4B). Este epitelio constituye la epidermis, una capa resistente que soporta la fricción y es impermeable al agua. Existe otra categoría de epitelio plano estratificado, denominado epitelio plano estratificado paraqueratinizado, que se analiza en el capítulo 16.
- El **epitelio cúbico estratificado,** que contiene solo dos capas de células cúbicas, reviste los conductos de las glándulas sudoríparas (fig. 5.4C).

- El **epitelio cilíndrico estratificado** se compone de una capa más profunda de células poliédricas bajas a cúbicas en contacto con la lámina basal y una capa superficial de células cilíndricas. Se encuentra en pocos lugares del organismo, que son la conjuntiva, algunos conductos excretores grandes y regiones de la uretra masculina.
- El **epitelio de transición** está formado por muchas capas de células; las que se sitúan basalmente son células cilíndricas bajas o cúbicas. Las células poliédricas forman varias capas por encima de las células basales. Este epitelio se localiza exclusivamente en el sistema urinario, donde reviste las vías urinarias desde los cálices renales hasta la uretra. Las células más superficiales de la vejiga vacía son grandes, en ocasiones binucleadas, con la parte apical redondeada, como una cúpula que sobresale en la luz (v. figs. 5.4 D y 5.5). Cuando la vejiga está distendida con orina, estas células con forma de cúpula se aplanan y el epitelio se vuelve más fino.
- El **epitelio cilíndrico pseudoestratificado** parece estratificado, pero en realidad está formado por una sola capa de células. Todas las células están en contacto con la lámina basal, pero solo algunas de ellas llegan a la superficie del epitelio (fig. 5.6). Generalmente, las células que no alcanzan la superficie tienen una base amplia y se estrechan en su extremo apical. Las células más altas llegan a la superficie y poseen una base estrecha en contacto con la lámina basal y una superficie apical más ancha. Debido a que las células de este epitelio tienen alturas diferentes, sus núcleos están situados en diferentes niveles, y dan la impresión de un epitelio estratificado, a pesar de que se compone de una sola capa de células. Se encuentra en la uretra masculina, el epidídimo y los conductos excretores de mayor tamaño de las glándulas. El tipo más extendido de epitelio cilíndrico pseudoestratificado es el **ciliado,** que tiene cilios en la superficie apical de las células que llegan a la superficie epitelial. Reviste la mayor parte de la tráquea y los bronquios primarios, la trompa de Eustaquio, parte de la cavidad timpánica, la cavidad nasal y el saco lagrimal.

Tabla 5.1

Clasificación de los epitelios

Tipo	Forma de las células de la superficie	Ejemplos de localizaciones	Funciones
SIMPLE			
Plano simple	Plana	*Revestimiento:* alveolos pulmonares, asa de Henle, capa parietal de la cápsula de Bowman, oído medio e interno, vasos sanguíneos y linfáticos, cavidades pleural y peritoneal	Membrana limitante, transporte de líquidos, intercambio gaseoso, lubricación, reducción de la fricción (ayudando así al movimiento de las vísceras), membrana de revestimiento
Cúbico simple	Cúbica	Conductos de muchas glándulas, recubre los ovarios, forma los túbulos renales	Secreción, absorción, protección
Cilíndrico simple	Cilíndrica	*Revestimiento:* oviductos, conductos eferentes del testículo, útero, bronquios pequeños, gran parte del tubo digestivo, la vesícula biliar y los conductos grandes de algunas glándulas	Transporte, absorción, secreción, protección
Pseudoestratificado	Todas las células descansan sobre la lámina basal, pero no todas llegan a la superficie epitelial; las células superficiales son cilíndricas	*Revestimiento:* la mayor parte de la tráquea, bronquios primarios, epidídimo y conducto deferente, conducto auditivo, parte de la cavidad timpánica, la cavidad nasal, saco lagrimal, uretra masculina, conductos excretores grandes	Secreción, absorción, lubricación, protección, transporte
ESTRATIFICADO			
Plano estratificado (no queratinizado)	Plana (con núcleos)	*Revestimiento:* boca, epiglotis, esófago, cuerdas vocales, vagina	Protección, secreción
Plano estratificado (queratinizado)	Plana (sin núcleos)	Epidermis	Protección
Cúbico estratificado	Cúbica	*Revestimiento:* conductos de las glándulas sudoríparas	Absorción, secreción
Cilíndrico estratificado	Cilíndrica	Conjuntiva, algunos conductos excretores grandes, partes de la uretra masculina	Secreción, absorción, protección
De transición	De cúpula (relajado), plana (distendido)	*Revestimiento:* vías urinarias desde los cálices renales a la uretra	Protección, distensible

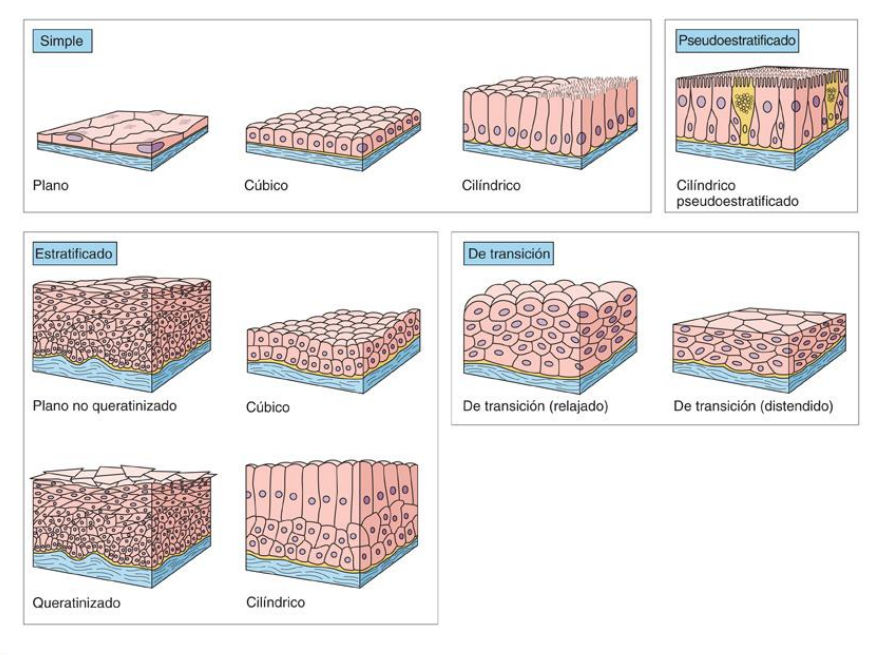


FIG. 5.1 Tipos de epitelios.

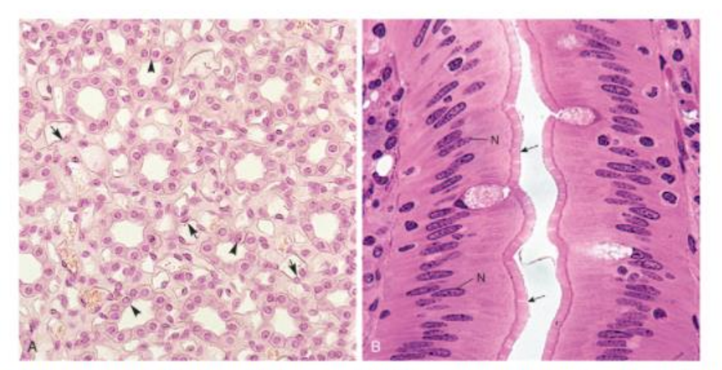


FIG. 5.2 Micrografías ópticas del epitelio simple. (A) Epitelio plano simple *(flechas)*. Obsérvese la morfología de las células y sus núcleos. Epitelio cúbico simple *(puntas de flecha)*. Obsérvense los núcleos redondos, situados en el centro (×270). (B) Epitelio cilíndrico simple. Obsérvense los núcleos (N) ovalados y el borde estriado *(flechas)* (×540).

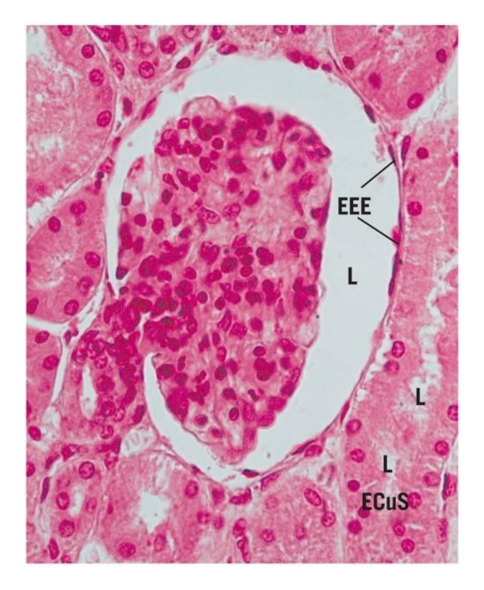


FIG. 5.3 Micrografía óptica de la corteza renal mostrando un epitelio escamoso simple (EES) y un epitelio cúbico simple (ECuS). L, luz. Obsérvese que los núcleos de las células epiteliales escamosas simples, cuando están en el plano del corte, sobresalen en la luz y que el citoplasma de la célula está muy atenuado. En tres dimensiones se parecería a un huevo frito (sobre la zona media). Los núcleos de las células epiteliales cúbicas son redondos y se localizan sobre todo basalmente (alejados de la luz). En tres dimensiones se parecería a un vaso cuadrado con un cubito de hielo redondeado en la parte inferior (×540).

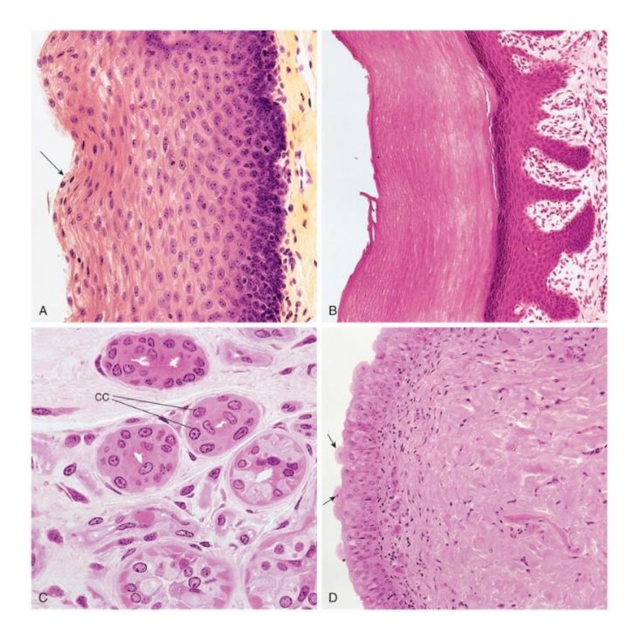


FIG. 5.4 Micrografías ópticas de epitelios estratificados. (A) Epitelio plano estratificado no queratinizado. Obsérvense las muchas capas de células, y las células planas (escamosas) y nucleadas en la capa superior *(flecha)* (×509). (B) Epitelio plano estratificado queratinizado (×125). (C) Epitelio cúbico estratificado del conducto de una glándula sudorípara (CC) (×509). (D) Epitelio de transición. Obsérvese que las células de la superficie que sobresalen hacia la luz de la vejiga tienen forma de cúpula *(flechas)*, lo que caracteriza a este epitelio (×125).

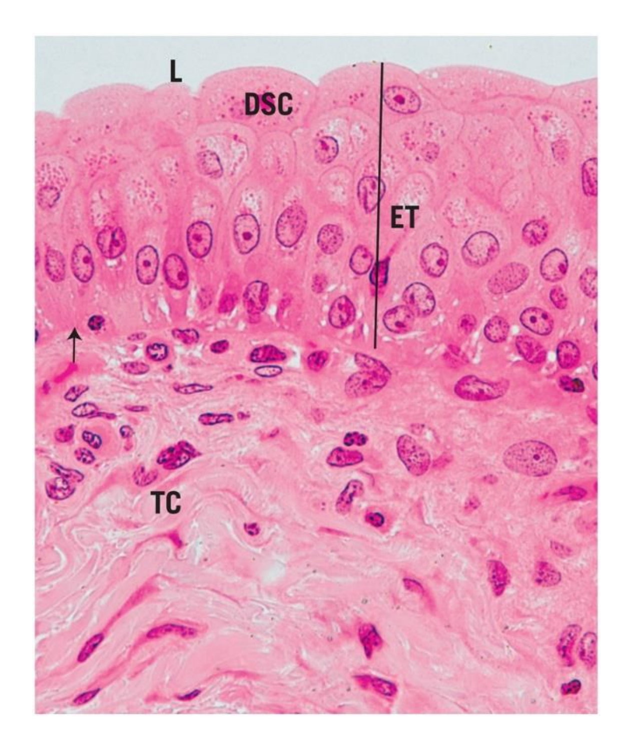


FIG. 5.5 Micrografía del revestimiento de una vejiga urinaria humana vacía. Obsérvese el epitelio de transición (ET) que reviste la luz (L) compuesto de varias capas de células y que la capa superficial de las células tiene una forma regordeta y abovedada (DSC). La membrana basal *(flecha)* separa el epitelio del tejido conjuntivo (TC) de la vejiga urinaria. Las células epiteliales entre la membrana basal y la capa de células abovedadas varían de cúbicas a cilíndricas bajas. (×540).

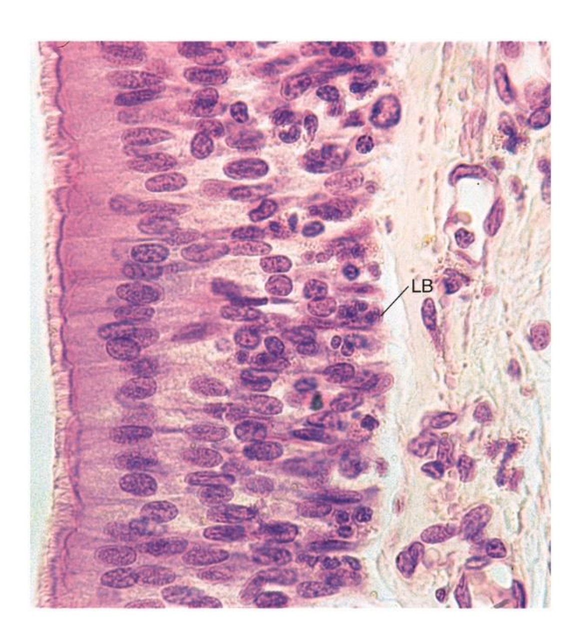


FIG. 5.6 Micrografía óptica del epitelio pseudoestratificado. Parece que este tipo de epitelio es estratificado, pero todas las células de esta imagen están en contacto con la lámina basal (LB) (×540).

Polaridad y especializaciones de la superficie celular

La polaridad de las células epiteliales y las especializaciones de la superficie celular están relacionadas con la morfología y la función celulares.

Las células epiteliales tienen dominios morfológicos, bioquímicos y funcionales distintos, por lo que suelen presentar una polaridad que determina estas diversas regiones. En consecuencia, numerosas células epiteliales poseen un **dominio apical** que está en contacto con la luz y un **dominio basolateral** cuyo componente basal está en contacto con la lámina basal. La diversidad funcional de estas regiones es responsable de la presencia de modificaciones de la superficie y de especializaciones en estos dominios, de modo que las superficies apicales de muchas células epiteliales pueden tener microvellosidades o cilios, mientras que sus regiones basolaterales pueden presentar varios tipos de especializaciones de unión e interdigitaciones intercelulares. Los dominios apical y basolateral están separados uno del otro por uniones estrechas que rodean la cara apical de la célula.

Dominio apical

El dominio apical representa la superficie libre de las células epiteliales.

El **dominio apical** es la región de la célula epitelial que sobresale hacia la luz, es rico en canales iónicos, proteínas portadoras, adenosina-trifosfatasas (ATPasas, ATPasas transmembrana), glicoproteínas y enzimas hidrolíticas, así como **acuaporinas,** proteínas que forman canales que regulan el equilibrio hídrico de la célula. Los productos de secreción regulados se liberan desde las células epiteliales por los dominios apicales. Las modificaciones de la superficie apical que facilitan las funciones de las células epiteliales incluyen a las microvellosidades (con el glicocálix asociado), así como estereocilios, cilios y flagelos.

Microvellosidades

Las microvellosidades son pequeñas proyecciones citoplásmicas digitiformes que se proyectan desde la superficie libre de la célula hacia la luz.

Las microvellosidades representan el **borde estriado** de las células de absorción intestinales y el **borde en cepillo** de las células de los túbulos renales proximales que se observan con el microscopio óptico. La microscopia electrónica demuestra que estas **microvellosidades** íntimamente empaquetas son proyecciones cilíndricas delimitadas por membrana, de 1 a 2 µm de longitud, lo que aumenta mucho el área de superficie de estas células (fig. 5.7). En otras células menos activas, las microvellosidades pueden estar dispersas y son cortas. Cada microvellosidad contiene un haz central de 25 a 30 **filamentos de actina,** fijados entre sí por una serie de proteínas fijadoras de actina, como la **espina,** la **fascina,** la **villina** y la **fimbrina.** Los extremos positivos de los filamentos de actina están incluidos en una región amorfa, formada principalmente por villina, en la punta de las microvellosidades. Los extremos negativos se incluyen en (y se unen a) la **red terminal,** la cual es un complejo de moléculas de **actina** y **espectrina,** así como de **filamentos intermedios** situados corticalmente en las células epiteliales (figs. 5.8 a 5.10). La **miosina I** y la **calmodulina** proporcionan un soporte estructural al conectar los filamentos de actina en la periferia del haz con la membrana plasmática de la microvellosidad. La **tropomiosina** y la **miosina II,** localizadas en la red terminal, actúan sobre los **filamentos de actina,** causando la contracción de la cara apical de la célula, separando por tanto a las microvellosidades, aumentando el espacio disponible para el transporte molecular en el extremo apical de la célula. Los epitelios que no participan en la absorción o el transporte pueden tener microvellosidades sin núcleos de filamentos de actina.

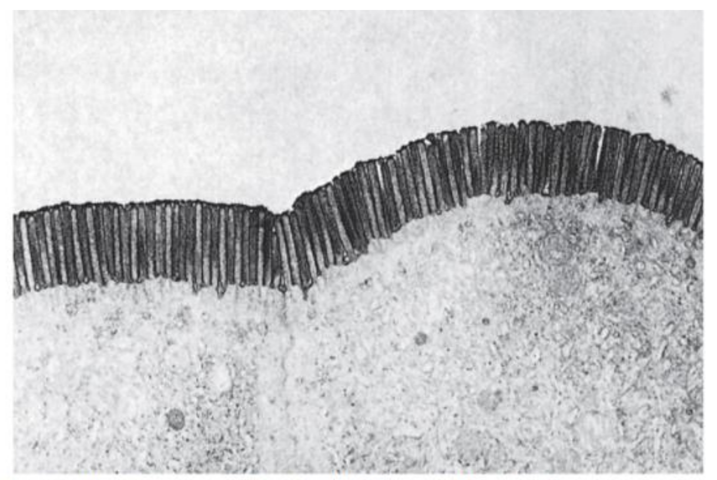


FIG. 5.7 Micrografía electrónica de las microvellosidades de las células epiteliales del intestino delgado (×2.800). (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

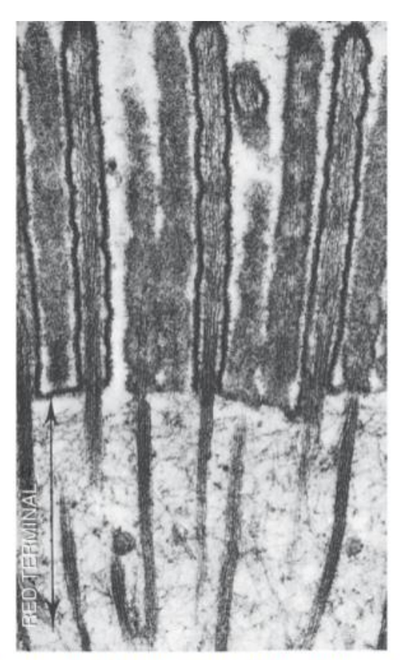


FIG. 5.8 Micrografía electrónica a gran aumento de las microvellosidades (×60.800). (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

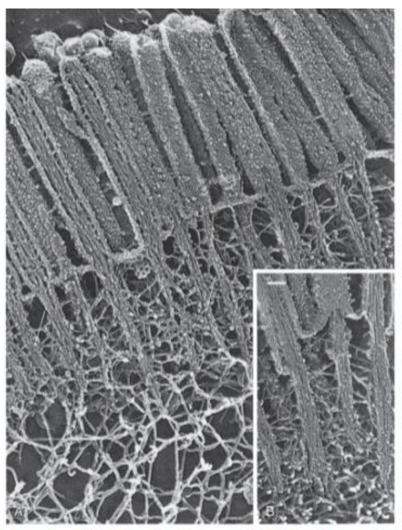


FIG. 5.9 Micrografía electrónica de la red terminal y las microvellosidades. Obsérvese que los filamentos de actina de las microvellosidades están unidos a la red terminal (A, ×83.060; B, *recuadro*, ×66.400). (Tomado de Hirokana N, Tilney LG, Fujiwara K, Heuser JE. Organization of actin, myosin, and intermediate filaments in the brush border of intestinal epithelial cells. *J Cell Biol*. 1982;94:425-443. Reproducido con autorización de The Rockefeller University Press.)

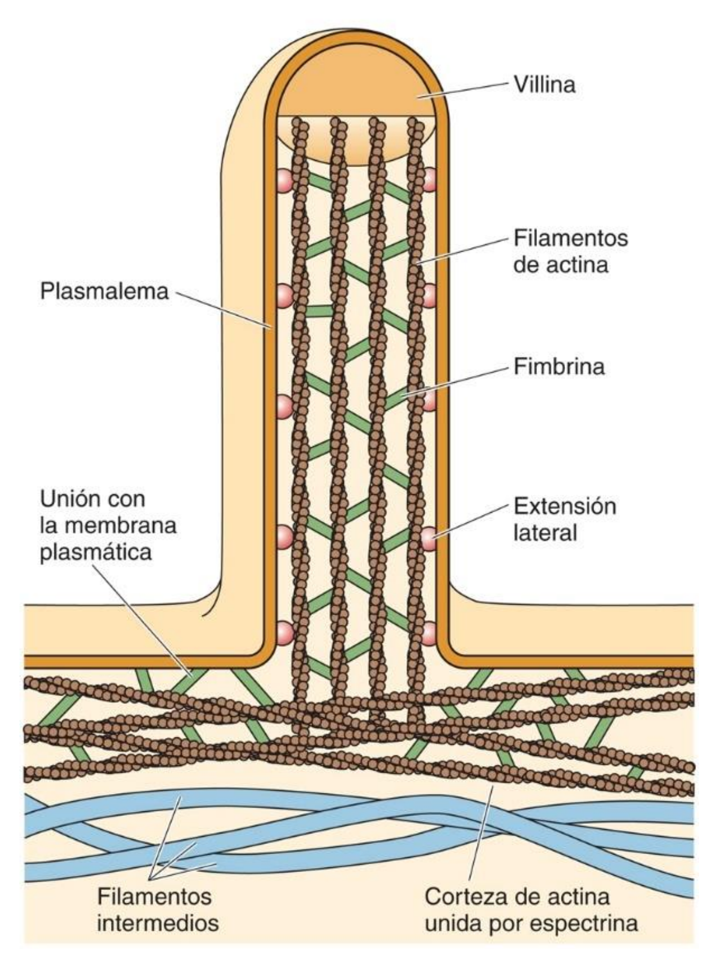


FIG. 5.10 Diagrama esquemático de la estructura de una microvellosidad.

El **glicocálix,** un revestimiento amorfo y difuso en el extremo de las microvellosidades, está compuesto de residuos de hidratos de carbono unidos a las proteínas transmembrana del plasmalema. Estas glicoproteínas participan en la protección y el reconocimiento de las células (v. cap. 2).

Los **estereocilios** (que no deben confundirse con los cilios) son microvellosidades rígidas, inmóviles y largas que solo se encuentran en el epidídimo y en las células ciliadas sensitivas de la cóclea (oído interno). El conjunto de filamentos de actina de los estereocilios se mantiene unido por la **fimbrina.** La **ezrina** y la **villina 2** unen los miembros más periféricos del haz de filamentos de actina a la membrana de los estereocilios; no hay villina en la punta de los estereocilios donde terminan los extremos positivos de los filamentos de actina. Los extremos negativos de los filamentos de actina acaban en la red terminal. Es probable que, en el epidídimo, los estereocilios actúen aumentando el área de la superficie; en las células ciliadas del oído participan en la generación de la señal.

Cilios

Los cilios son de dos tipos: estructuras largas, móviles, similares a pelos, que se proyectan desde la superficie celular apical (cuyo núcleo está compuesto por una compleja disposición de microtúbulos conocida como axonema), y los cilios primarios, que son parecidos, pero inmóviles.

Los **cilios móviles** (llamados ***cilios*** en este libro) son proyecciones con apariencia de pelos que surgen de la superficie de ciertas células epiteliales. Normalmente tienen un diámetro de 0,2 µm y una longitud de 7 a 10 µm. Por ejemplo, los cilios del aparato respiratorio desplazan el moco y los residuos hacia la bucofaringe a través de oscilaciones rápidas y rítmicas, donde pueden ser ingeridos o expectorados. Los cilios del oviducto mueven el ovocito fecundado hacia el útero.

La estructura interna de los cilios, demostrada mediante microscopia electrónica, revela que la parte central de los cilios contiene un complejo de microtúbulos dispuestos uniformemente llamado ***axonema,*** el cual está formado por un número constante de microtúbulos longitudinales dispuestos en una organización específica de 9 + 2 (v. figs. 5.11 y 5.12). Hay dos microtúbulos situados en el centro **(singletes),** rodeados de nueve **dobletes** de microtúbulos. Los singletes están separados entre sí, muestran un perfil circular en la sección transversal y cada uno consta de 13 protofilamentos. Cada uno de los nueve dobletes está formado por dos subunidades. En sección transversal, la **subunidad A** es un microtúbulo compuesto por 13 protofilamentos y presenta un perfil circular. La **subunidad B** posee 10 protofilamentos, muestra un perfil circular incompleto en sección transversal y comparte tres protofilamentos de la subunidad A.

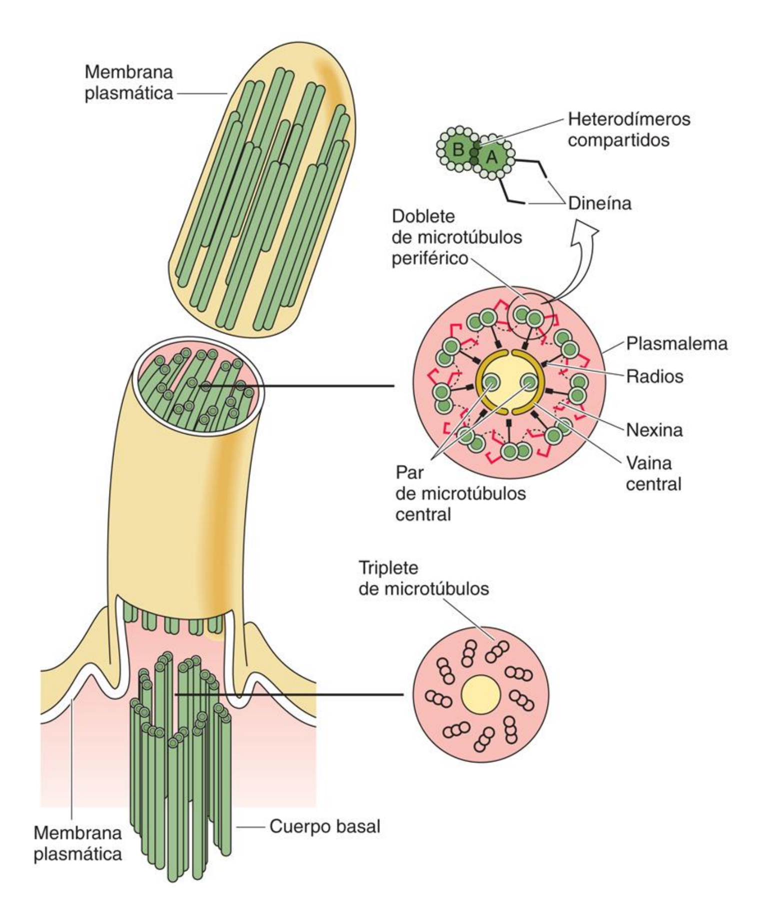


FIG. 5.11 Diagrama esquemático de la organización microtubular del axonema de los cilios.

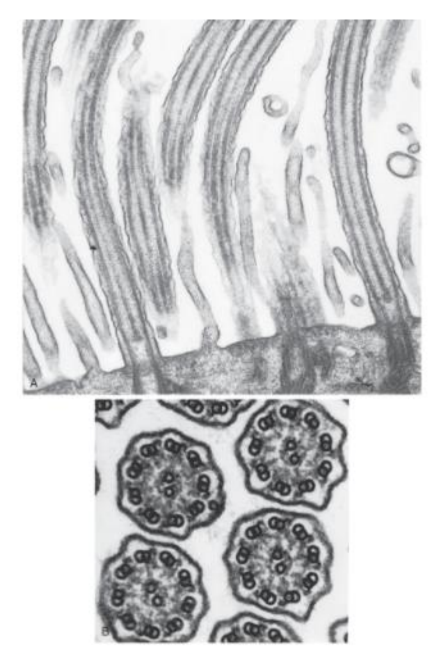


FIG. 5.12 Micrografías electrónicas de cilios. (A) Sección longitudinal de los cilios (×36.000). (B) Sección transversal que muestra la disposición de los microtúbulos en los cilios (×88.000). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Varios complejos de proteínas elásticas se asocian al axonema. Desde la subunidad A de cada doblete se proyectan **radios** hacia dentro, hacia la **vaina central** que rodea los dos singletes. Los dobletes vecinos están conectados por **nexina,** otra proteína elástica que se extiende desde la subunidad A de un doblete a la subunidad B del doblete adyacente (v. fig. 5.11).

La proteína asociada a los microtúbulos **dineína** tiene actividad ATPasa y se conoce como ***brazo de dineína ciliar.*** Dos de estos brazos de dineína, uno **interno** y otro **externo,** irradian desde la subunidad A de un doblete hacia la subunidad B del doblete vecino. Estos brazos de dineína están dispuestos a intervalos de 24 nm a lo largo de la longitud de la subunidad A, de manera que esta subunidad se asemeja a un milpiés y sus numerosas patas son bilateralmente simétricas. La dineína, con su actividad ATPasa, proporciona, mediante hidrólisis del ATP, la energía para la flexión de los cilios. El movimiento de los cilios se inicia por los brazos de dineína que se unen transitoriamente a sitios específicos de los protofilamentos de los dobletes adyacentes, deslizándolos hacia la punta del cilio. Sin embargo, la **nexina,** una proteína elástica que se extiende entre los dobletes adyacentes limita esta acción y traduce así el movimiento de deslizamiento en un movimiento de flexión. Cuando los cilios se doblan, *un proceso que requiere energía,* el complejo de proteína elástica se estira. Cuando los brazos de dineína se sueltan de la subunidad B, el complejo de proteína elástica estirado vuelve a su longitud original, por lo que el cilio bate y vuelve a su posición recta *(que no requiere energía).* Este movimiento de batido del cilio y vuelta a su posición original mueve el material en el extremo del cilio. Otra proteína, la **tectina,** que se asemeja a una varilla y tiene aproximadamente de 2 a 3 nm de diámetro, se ensambla cabeza-cola para formar una «varilla» a lo largo de todos los microtúbulos del doblete. Esta **varilla de tectina** se localiza en la unión de los microtúbulos A y B, cerca del brazo de dineína externo, actuando como soporte para el doblete y evitando que el cilio se doble demasiado.

Correlaciones clínicas

El síndrome de Kartagener es un defecto hereditario en la dineína ciliar que, en condiciones normales, proporciona la energía para la flexión de los cilios. Por tanto, las células ciliadas sin dineína funcional no pueden actuar. Las personas con este síndrome son sensibles a las infecciones pulmonares porque sus células ciliadas respiratorias no pueden limpiar las vías de desechos y bacterias. Además, los hombres con este síndrome son estériles porque sus espermatozoides son inmóviles.

La disposición 9 + 2 de los microtúbulos dentro del axonema continúa a través de la mayor parte de la longitud del cilio, excepto en su base, donde se une al cuerpo basal (v. fig. 5.11). La morfología del **cuerpo basal** es similar a la de un centríolo ya que en lugar de nueve dobletes y un par de singletes está compuesto de nueve **tripletes** y no tiene singletes. El cuerpo basal y sus componentes asociados son responsables de la adherencia del cilio a la célula y también de la capacidad de que todos los cilios de una célula se muevan de forma uniforme y en la misma dirección.

Los cuerpos basales se desarrollan a partir de **organizadores del procentríolo.** A medida que el procentríolo se alarga, se añade al microtúbulo B un tercer microtúbulo, conocido como **microtúbulo C.** El nuevo microtúbulo se compone de 10 protofilamentos y comparte 3 protofilamentos del microtúbulo B. Después de formarse, el cuerpo basal migra a la membrana plasmática apical y origina un cilio. En esta unión del cuerpo basal con el axonema, conocida como **zona de transición**, se desarrollan nueve dobletes de microtúbulos a partir de los nueve tripletes del cuerpo basal, y junto con un par de microtúbulos centrales, los dos **singletes,** forman el axonema del cilio con su disposición característica de microtúbulos 9 + 2. Derivada de esta zona de transición y unida a los microtúbulos C se encuentra la **lámina alar,** una *membrana semipermeable* fibrosa que forma una cubierta con forma de carpa invertida cuya punta encierra a los microtúbulos C y cuya base se une a la membrana plasmática alrededor de la región en la que el cilio emerge de la célula, separando de forma eficaz el citoplasma del cilio del de la célula. Hay otras dos estructuras asociadas al cuerpo basal: el **pie basal,** responsable de la orientación de los cilios, de forma que todos estén orientados y se muevan en la misma dirección, y la **raíz estriada,** la cual ancla el cuerpo basal en el citoplasma apical.

Los cilios (así como los flagelos) requieren el transporte constante de diversas sustancias dentro y fuera de su citoplasma. Generalmente, este movimiento se conoce como ***transporte axonémico;*** sin embargo, dentro de los cilios se denomina ***transporte intraciliar*** (***transporte intraflagelar*** en los flagelos). Si se produce desde el cuerpo basal hacia la punta del cilio, se conoce como ***transporte intraciliar anterógrado,*** y en la dirección opuesta se denomina ***transporte intraciliar retrógrado.*** El material que se transporta (p. ej., moléculas de tubulina) se conoce como ***cargo.*** El transporte del cargo se realiza mediante proteínas transportadoras conocidas como ***proteínas balsa*** *(raft proteins),* que son llevadas en la dirección anterógrada por la **cinesina 2** y en la dirección retrógrada por la **dineína 2** a lo largo de la cara externa (frente al plasmalema de los cilios) de los microtúbulos del axonema. El cambio de dirección del transporte ciliar de anterógrado a retrógrado se produce en la punta distal de los cilios y depende de la presencia de la enzima **cinasa de célula intestinal** (**ICK,** *intestinal cell kinase*), que fosforila una subunidad de la cinesina 2, una proteína motora que participa tanto en el transporte intraciliar como en la ciliogénesis, la formación de los cilios. En ausencia de ICK, el transporte intraciliar se detiene y la ciliogénesis no se produce de la forma correcta.

Correlaciones clínicas

Se ha observado que las personas con síndrome de **polidactilia de Majewski,** un defecto autosómico recesivo, presentan anomalías del desarrollo de los cilios de los condrocitos. Estos individuos presentan condrogénesis y osteogénesis anormales, lo que produce acortamiento de las extremidades, estrechamiento de la caja torácica, fusión de los dedos de las manos y los pies, malformaciones genitales, problemas cardiovasculares e insuficiencia respiratoria, entre otros numerosos defectos congénitos. Parece que los cilios de los condrocitos de estos pacientes son más cortos y muestran una expansión bulbosa, y el **transporte intraciliar retrógrado** se interrumpe.

Cilios primarios

Los **cilios primarios** no son móviles y se ha observado que están presentes en la mayoría de las células de los mamíferos que no están en ciclo celular, es decir, que están en la fase G_0. Cada célula posee un único cilio primario cuyas funciones son analizar su entorno inmediato y hacer que la célula responda a los cambios del medio. El axonema de los cilios primarios no tiene singletes centrales y no poseen brazos de dineína, vaina central ni radios. Sus nueve dobletes se asemejan a los del axonema de los cilios móviles. Los cilios primarios tienen un complejo de proteínas, conocido como ***complejo BBSoma*** **(complejo de proteínas del síndrome de Bardet-Biedl),** en la unión del cuerpo basal con el pie basal. Este complejo, de forma parecida al COP I, el COP II y la clatrina, forma un recubrimiento que ordena, se une a y transporta proteínas de membrana (p. ej., receptores de membrana) en el citoplasma de los cilios primarios para insertarlas en su plasmalema.

El **pie basal** tiene una función parecida en los cilios primarios y en los cilios móviles; asegura que los cilios primarios de todas las células de una zona estén alineados en la misma dirección, quedando, así, expuestos a las mismas condiciones.

Correlaciones clínicas

Existen varios trastornos genéticos que afectan a los cilios primarios y móviles que se conocen como **ciliopatías.** Implican diversas mutaciones que causan alteraciones del transporte intraciliar y pueden ser letales en la vida fetal o al inicio del desarrollo posnatal. Algunas de estas mutaciones afectan al **gen MKS1 (síndrome de Meckel, tipo 1),** que codifica la **proteína MKS1.** Esta proteína, junto a otra conocida como **meckelina,** está asociada al cuerpo basal y es esencial para la ciliogénesis, y su forma mutante es responsable de la ciliopatía genética letal conocida como **síndrome de Meckel.** Los síntomas de esta enfermedad comprenden la formación aberrante del sistema nervioso central, defectos en la hepatogénesis, polidactilia y la formación de quistes renales que producen una dilatación enorme de los riñones.

Otras mutaciones afectan a los genes que codifican el **receptor de melanocortina 4 (MC4R),** una proteína que se asocia con la enzima **adenilato ciclasa 3 (ADCY3)** en los cilios primarios de ciertas neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo. Estas neuronas regulan el peso corporal, controlando los depósitos de energía del cuerpo y ajustando el flujo de salida energético y la ingestión de alimentos. El MC4R mutado no puede unirse a la ADCY3; como consecuencia, la señalización de la adenilil ciclasa está inhibida, causando una obesidad grave en los individuos afectados.

Flagelos

Las únicas células del cuerpo humano que poseen **flagelos** son los espermatozoides. La estructura de los flagelos se analiza en el capítulo 21, que trata sobre el aparato reproductor masculino.

Dominio basolateral

El dominio basolateral comprende las caras basal y lateral de la membrana plasmática.

El **dominio basolateral** puede subdividirse en dos regiones: la membrana plasmática lateral y la membrana plasmática basal. Cada región posee sus propias especializaciones de unión y receptores para hormonas y neurotransmisores. Además, estas regiones son ricas en ATPasa Na^+/K^+ y canales iónicos, y son sitios para la secreción constitutiva.

Especializaciones de la membrana lateral

Las especializaciones de la membrana lateral revelan la presencia de complejos de unión.

Con la microscopia óptica pueden observarse unas zonas llamadas ***barras terminales,*** donde las células epiteliales están en contacto y, posiblemente, unidas unas a otras. Estas barras terminales son bastante evidentes en la región apical del epitelio cilíndrico que reviste el intestino. En las secciones horizontales a través de las barras terminales se observaba que se continuaban alrededor de toda la circunferencia de cada célula, lo que indicaba que cada célula estaba unida a todas las adyacentes. La microscopia electrónica reveló que las barras terminales, de hecho, están formadas por **complejos de unión** intrincados que poseen **moléculas de adhesión celular** que ayudan a mantener unidas entre sí las células epiteliales contiguas. Los complejos de unión pueden clasificarse en tres tipos, que se representan esquemáticamente en la figura 5.13:

- Las **uniones de oclusión** unen las células para formar una barrera impermeable, impidiendo que el material tome una ruta intercelular (ruta paracelular) cuando pasa a través de un epitelio.
- Las **uniones de anclaje** mantienen la adherencia entre las células o entre las células y la lámina basal.
- Las **uniones comunicantes** permiten el movimiento de iones o de moléculas de señalización entre las células, acoplando así las células adyacentes tanto eléctrica como metabólicamente.

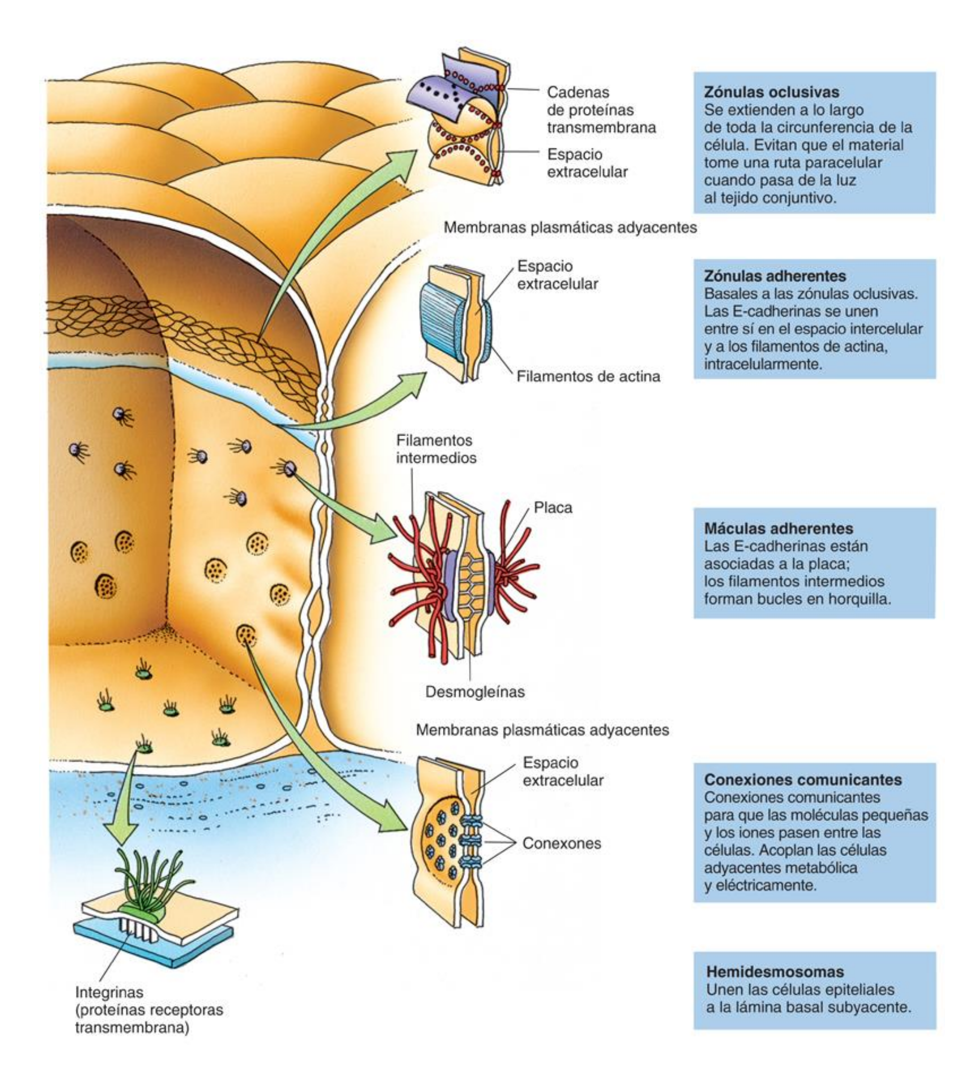


FIG. 5.13 Diagrama esquemático de los complejos de unión, las uniones comunicantes y los hemidesmosomas.

***Zónulas oclusivas (uniones estrechas,* tight junctions).**

Las zónulas oclusivas, el único tipo de unión de oclusión, impiden el movimiento de proteínas de la membrana y evitan el movimiento intercelular de moléculas hidrosolubles.

Las **zónulas oclusivas** se encuentran entre las membranas plasmáticas adyacentes y son la unión más apical entre las células del epitelio (v. fig. 5.13 y tabla 5.2). Forman una unión en forma de cinturón que rodea toda la circunferencia de la célula. Conviene destacar que para que se forme la zónula oclusiva se necesita la interacción de *varias células adyacentes*.

Tabla 5.2

Uniones que establecen las células entre sí

Proteína	Tipo	Distancia entre células adyacentes	Función
ZÓNULA DE OCLUSIÓN			
Claudinas	Transmembrana	0 nm	Ocluye las rutas paracelulares
Ocludinas	Transmembrana	0 nm	Ocluye las rutas paracelulares (?)
Nectinas	Transmembrana	0 nm	Ocluye las rutas paracelulares
JAM	Transmembrana	0 nm	Ocluye las rutas paracelulares (?)
Actina	Intracelular	NP	Soporte de proteínas transmembrana
Afadina	Intracelular	NP	Soporte de proteínas transmembrana
ZO-1, ZO-2, ZO-3	Intracelular	NP	Soporte de proteínas transmembrana
ZÓNULA ADHERENTE			
E-cadherinas	Transmembrana	10-20 nm	Se adhiere a su homólogo
Actina	Intracelular	NP	Soporte de E-cadherinas
α-actinina	Intracelular	NP	Se une a la actina
Catenina	Intracelular	NP	Se une a la vinculina y a la E-cadherina
Vinculina	Intracelular	NP	Se une a la catenina y a la actina
MÁCULA ADHERENTE (DESMOSOMA)			
Desmogleínas	Transmembrana	30 nm	Se une a su homólogo
Desmocolinas	Transmembrana	30 nm	Se une a su homólogo
Placoglobinas	Intracelular	NP	Se une a desmogleínas y desmocolinas
Placofilinas	Intracelular	NP	Se une a desmogleínas y desmocolinas
Desmoplaquinas	Intracelular	NP	Se une a placoglobinas y placofilinas
Queratina	Intracelular	NP	Se une a desmoplaquinas
UNIONES COMUNICANTES			
Conexón[a]	Transmembrana	2-4 nm	Se une al conexón homólogo para formar un canal acuoso a través del cual pueden moverse iones y moléculas pequeñas entre las células

JAM, moléculas adhesivas de la unión; *NP*, no pertinente.

[a] Cada conexón está formado por 6 subunidades de conexina (las membranas celulares están separadas 2 nm).

En las micrografías electrónicas, las membranas de las células adyacentes se aproximan unas a otras; sus láminas externas se fusionan, después divergen y luego vuelven a fusionarse varias veces dentro de una distancia de 0,1 a 0,3 µm (fig. 5.14). En los sitios de fusión, las fracciones extracelulares de los cuatro tipos de proteínas transmembrana (**claudinas, ocludinas, nectinas** y **moléculas adhesivas de unión** [**JAM,** *junctional adhesive molecules*]) de las dos membranas se unen entre sí, formando un sello que ocluye el espacio extracelular entre las células adyacentes que participan en la formación de la unión oclusiva. El análisis mediante criofractura de las membranas celulares en las zónulas oclusivas muestra un aspecto «acolchado» de cadenas anastomosadas, conocidas como ***cadenas de unión estrecha,*** en la cara P, y una red correspondiente de **surcos** en la cara E (fig. 5.15). Estas cadenas de unión estrecha son los componentes extracelulares de las proteínas transmembrana de las dos membranas adyacentes que entran en contacto entre sí para eliminar el espacio extracelular entre las dos células.

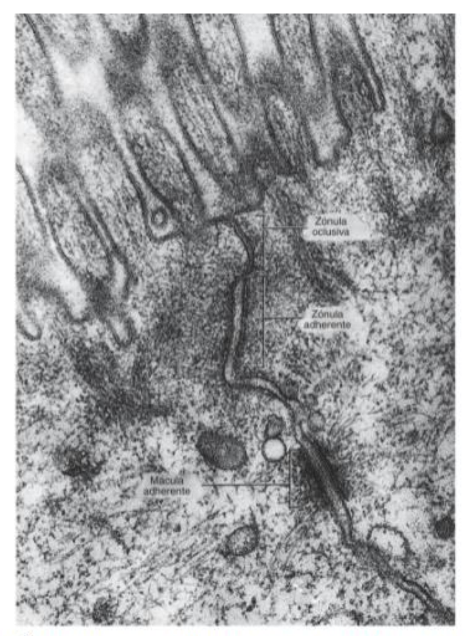


FIG. 5.14 Micrografía electrónica del complejo de unión. (Tomado de Fawcett DW. *The Cell*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1981.)

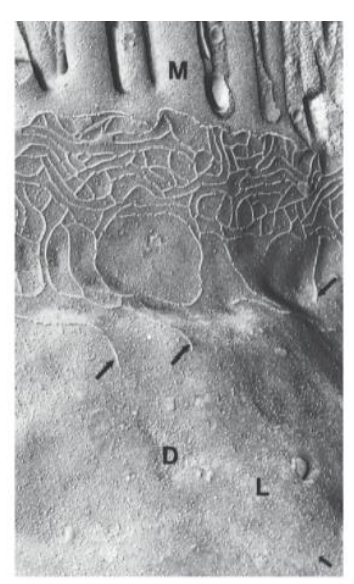


FIG. 5.15 Réplica de una criofractura que muestra la unión estrecha (zónula oclusiva) en el intestino delgado de una cobaya. La cara P de la membrana de las microvellosidades (M) posee menos partículas intramembrana que la cara P de la membrana plasmática lateral (L). Las *flechas* señalan las protuberancias en forma de reborde del terminal libre. Se observa un desmosoma (D) (×60.000). (Tomado de Trier JS, Allan CH, Marcial MA, Madara JL. Structural features of the apical and tubulovesicular membranes of rodent small intestinal tuft cells. *Anat Rec*. 1987;219:69-77. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Todavía no se conoce con detalle la función de las nectinas, las ocludinas y las JAM; sin embargo, dado que las **claudinas** constituyen la mayor parte de estas cadenas de unión estrecha, se les atribuye un papel clave en el bloqueo del movimiento de material a través del espacio intercelular. Sin embargo, como las claudinas no dependen del calcio, no forman uniones celulares fuertes; por lo tanto, su contacto debe ser reforzado por las **cadherinas,** así como por cuatro proteínas citoplásmicas de la zónula oclusiva, como **ZO-1, ZO-2, ZO-3** y **afadina.** Estas cuatro proteínas se unen a las fracciones citoplásmicas de las proteínas transmembrana que participan en la formación de la zónula oclusiva y se unen a los filamentos de actina del citoesqueleto de la célula, proporcionando así estabilidad a la unión estrecha.

Las uniones desempeñan dos funciones principales: 1) impiden el movimiento de proteínas de la membrana desde el dominio apical al dominio basolateral (y viceversa), y 2) fusionan las membranas plasmáticas de las células adyacentes entre sí, evitando de este modo que las moléculas hidrosolubles pasen entre las células. Dependiendo del número y patrones de estas *cadenas de sellado* en la zónula, se dice que algunas uniones estrechas son «herméticas», mientras que otras son «permeables». Estos términos reflejan la eficacia de las células epiteliales para mantener la integridad de la barrera epitelial entre dos compartimentos corporales adyacentes.

Zónulas adherentes

Las zónulas adherentes, uno de los cuatro tipos de uniones de anclaje, son uniones distribuidas a modo de cinturón que ayudan a que las células adyacentes se adhieran entre sí.

Las **zónulas adherentes,** uno de los cuatro tipos de **uniones de anclaje** de las células epiteliales, son parte del complejo de unión, se localizan en posición basal a las zónulas oclusivas. Como su nombre indica, también rodean la célula (v. fig. 5.13 y tabla 5.2). El espacio intercelular de 15 a 20 nm entre las láminas externas de las dos membranas de las células adyacentes está ocupado por las fracciones extracelulares de las **E-cadherinas** (cuyo nombre procede de la *adhesión epitelial dependiente del calcio*), llamadas también **proteínas transmembrana de enlace** (v. fig. 5.14), que son proteínas integrales dependientes del Ca^{2+} de la membrana plasmática. Su cara intracitoplásmica se une a los haces de filamentos de

actina que discurren paralelos, y a lo largo de la cara citoplásmica de la membrana plasmática. Los filamentos de actina están unidos entre sí por **actinina α** y a las fracciones intracitoplásmicas de las E-cadherinas por las proteínas de anclaje **vinculina** y **cateninas** (v. cap. 2). En presencia de iones calcio, la región extracelular de las cadherinas de una célula forma enlaces con las de la célula contigua participando en la formación de las zónulas adherentes. Así pues, este enlace no solo une las membranas plasmáticas entre sí, sino que también acopla los citoesqueletos de las dos células a través de las proteínas transmembrana de enlace. Hay que destacar que para la formación de la zónula adherente se necesita la interacción de *varias células adyacentes.*

La **fascia adherente** es similar a la zónula adherente, pero no rodea toda la circunferencia de la célula. En lugar de tener forma de cinturón, tiene forma de cinta. Por ejemplo, las células del músculo cardíaco están unidas entre sí en sus terminales longitudinales a través de la fascia adherente.

Desmosomas (máculas adherentes)

Los desmosomas, uno de los cuatro tipos de uniones de anclaje, son uniones similares a soldaduras a lo largo de las membranas plasmáticas laterales que ayudan a resistir las fuerzas de cizallamiento.

Los **desmosomas** (v. tabla 5.2) son el último de los tres componentes del complejo de unión. Estas uniones similares a soldaduras puntuales también parecen estar distribuidas al azar a lo largo de las membranas plasmáticas laterales de los epitelios simples y a través de las membranas plasmáticas de los epitelios estratificados planos, especialmente en la epidermis.

Un par de **placas de unión** con forma de disco, las **placas densas interna** y **externa** (con dimensiones combinadas de ~400 × 250 × 10 nm), se sitúan una frente a la otra en las caras citoplásmicas de las membranas plasmáticas de cada una de las células epiteliales adyacentes (v. figs. 5.13, 5.14 y 5.16). El espacio extracelular entre las dos células tiene aproximadamente 30 nm de ancho y está ocupado por las regiones extracelulares de las **desmocolinas, desmogleínas** y **cadherinas (proteínas transmembrana),** que se proyectan en este espacio desde las dos membranas plasmáticas implicadas. En presencia de iones calcio, las porciones extracelulares de estas cadherinas entran en contacto entre sí y forman enlaces que unen estas células adyacentes unas con otras. Este contacto extracelular puede observarse con el microscopio electrónico como una línea electrodensa y se conoce como ***núcleo extracelular.***



FIG. 5.16 Micrografía electrónica de un desmosoma. Obsérvese la acumulación densa de filamentos intermedios intracelulares insertados en la placa de cada célula. (Tomado de Fawcett DW. *The Cell*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1981.)

La **placa densa externa** está estrechamente adherida a la cara citoplásmica del plasmalema. Esta placa está formada por las glicoproteínas **placoglobinas** y **placofilinas** unidas por proteínas conocidas como ***desmoplaquinas.*** Los componentes intracelulares de las desmocolinas y las desmogleínas entran en contacto y son estabilizados por las placoglobinas y las placofilinas. Además, las desmoplaquinas están en contacto con los **filamentos intermedios de queratina** situados algo más profundamente en el citoplasma. Esta región de contacto, visible con el microscopio electrónico, forma la **placa densa interna,** que estabiliza a la placa externa, la cual, a su vez, estabiliza el núcleo extracelular. De esta forma, el desmosoma puede mantener la adherencia de las dos células, como si estuvieran soldadas por puntos entre sí. Hay que tener en cuenta que la formación de un desmosoma requiere la interacción de *dos células adyacentes.*

Correlaciones clínicas

1. Algunas personas producen anticuerpos contra las proteínas de los desmosomas, especialmente los de la piel, lo que causa una enfermedad cutánea llamada **pénfigo vulgar.** La unión de los autoanticuerpos a las proteínas de los desmosomas altera la adhesión celular, que da lugar a la formación generalizada de ampollas y la consiguiente pérdida de líquidos extracelulares. Si no se trata, este trastorno conduce a la muerte. Generalmente puede controlarse con el tratamiento con esteroides sistémicos e inmunodepresores.
2. El **síndrome de Naxos,** una anomalía genética frecuente en las islas griegas en la zona de Naxos, así como en regiones de Oriente Medio, se debe a la malformación de las **placoglobinas** y las **desmoplaquinas.** Produce queratodermia de las palmas de las manos y las plantas de los pies, pelo lanoso y una miocardiopatía que implica arritmia ventricular derecha. Hay un trastorno similar que afecta al ventrículo izquierdo y es frecuente en partes del subcontinente indio y en Ecuador, conocido como **síndrome de Carvajal.** En ambos trastornos la mortalidad es muy alta, pero puede prolongarse la vida del paciente administrándole fármacos antiarrítmicos y, en las fases finales de la enfermedad, mediante un trasplante de corazón.

Uniones comunicantes

Las uniones comunicantes, también llamadas nexos, uniones de hendidura o canales de comunicación, son regiones de comunicación intercelular.

Las **uniones comunicantes** *(gap junctions)* (v. tabla 5.2) están muy extendidas en los tejidos epiteliales de todo el organismo, así como en las células del músculo cardíaco, el músculo liso y las neuronas, pero no en las células del músculo esquelético. Se diferencian de las uniones de oclusión y de anclaje en que regulan la comunicación intercelular y permiten el paso de varias moléculas pequeñas entre las células adyacentes. La hendidura intercelular en la unión comunicante es estrecha y constante, aproximadamente de 2 a 4 nm. Obsérvese que las uniones comunicantes necesitan de la colaboración de *dos células adyacentes*. Cuando un conexón de una membrana plasmática coincide con su homólogo de la membrana plasmática adyacente, los dos conexones se fusionan y forman un canal de comunicación intercelular hidrófilo funcional (fig. 5.17). Con un diámetro de 1,5 a 2 nm, el canal hidrófilo permite el paso de iones, aminoácidos, vitaminas, moléculas segundas mensajeras pequeñas (p. ej., monofosfato de adenosina cíclico), ciertas hormonas y moléculas con un tamaño inferior a 490 Da. Al mismo tiempo, el canal creado por los conexones fusionados impide la salida del material en tránsito desde el canal, evitando su acceso al espacio entre las células.

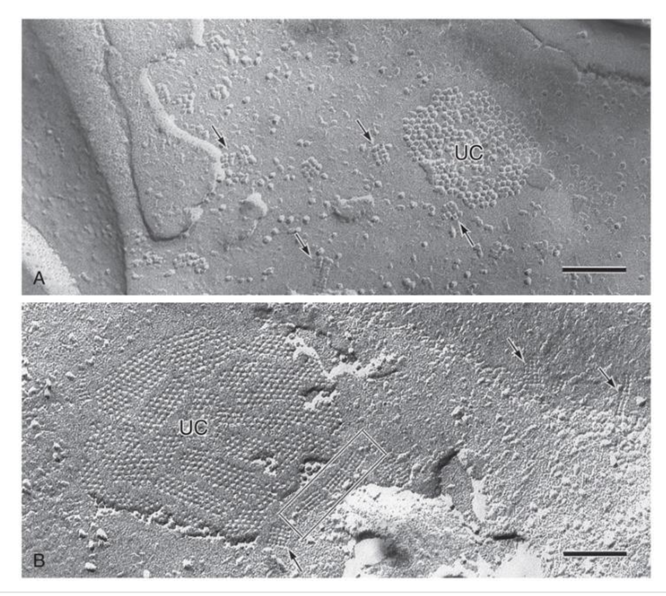


FIG. 5.17 Micrografías electrónicas de réplicas de criofractura que muestran las partículas intramembrana del astrocito. (A) Cara de fractura protoplasmática. Se observan disposiciones ortogonales de partículas (DOP) *(flechas)* cerca de la unión comunicante (UC). Obsérvense las diferencias entre las DOP y las partículas de la UC en cuanto a su forma (*cuadrada* y *circular*), su tamaño (promedio de 30 nm² y 45 nm²) y su disposición (*ortogonal* y *hexagonal*). (B) Cara de fractura ectoplásmica. Los fosos correspondientes de las DOP están orientados en columnas *(flechas)* cerca de los fosos de las UC. Tres DOP muestran agrupamiento *(cuadrado)*. Barra de escala = 0,1 µm. (Tomado de Yakushigawa H, Tokunaga Y, Inanobe A, et al. A novel junction-like membrane complex in the optic nerve astrocyte of the Japanese macaque with a possible relation to a potassium channel. *Anat Rec.* 1998;250:465-474. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Las uniones comunicantes están reguladas y pueden abrirse o cerrarse rápidamente. Aunque el mecanismo de apertura y de cierre no se conoce del todo, se ha demostrado experimentalmente que una disminución del pH citosólico o un aumento en las concentraciones de Ca^{2+} en el citosol cierran las uniones. Por el contrario, el pH alto o las concentraciones bajas de Ca^{2+} abren los canales.

Las uniones comunicantes están constituidas por seis proteínas transmembrana formadoras de canales estrechamente empaquetadas **(conexinas)** que se ensamblan para formar una estructura parecida a un canal llamado **conexón (hemicanal),** que se extiende a través de la membrana plasmática adentrándose aproximadamente de 1,5 nm en el espacio extracelular (v. fig. 5.13). Una **unión comunicante** está formada por dos conexones, uno en cada célula adyacente, que se alinean con precisión entre sí para poder fusionarse. Actualmente se cree que puede haber más de 20 conexinas diferentes que pueden ensamblarse en muchas formaciones diferentes de conexones. Hay uniones comunicantes **homotípicas,** en las que ambos conexones de la conexión están compuestos de conexinas idénticas, o **heteroméricas,** donde los dos conexones de la unión comunicante no están compuestos de conexinas idénticas. Hay zonas en las que se agrupan uniones comunicantes que pueden contener unos cuantos miles de conexones; se conocen como **placas de unión comunicante.**

Las uniones comunicantes tienen diversas funciones en el organismo, como el intercambio de moléculas para la coordinación de la continuidad fisiológica dentro de un tejido en particular. Por ejemplo, cuando se necesita glucosa en el torrente sanguíneo, el sistema nervioso estimula a las células hepáticas (hepatocitos) para iniciar la degradación del glucógeno. Puesto que no todos los hepatocitos se estimulan de forma individual, la señal se transmite a otros hepatocitos a través de las uniones comunicantes, y así se acoplan unos a otros. Las uniones comunicantes también participan en el acoplamiento eléctrico de las células (es decir, en las células del músculo cardíaco y del músculo liso del intestino durante el

peristaltismo), coordinando la actividad de estas células. Además, las uniones comunicantes son importantes en el acoplamiento eléctrico de las células del embrión en desarrollo y en la distribución de moléculas de información a través de las masas celulares que migran, manteniéndolas coordinadas en la correcta vía de desarrollo. Las mutaciones en los genes que codifican las conexinas pueden causar una forma del síndrome de Charcot-Marie-Tooth ligada al cromosoma X.

Correlaciones clínicas

1. Las mutaciones en los genes de conexinas se han relacionado con una **sordera no sindrómica** de base genética y con la **eritroqueratodermia variable,** un trastorno cutáneo. Además, la migración disfuncional de las células de la cresta neural durante el desarrollo se ha relacionado con mutaciones en los genes de las conexinas, que producen defectos en la formación de los vasos pulmonares del corazón.
2. Varias arritmias cardíacas se han atribuido a anomalías de las **uniones comunicantes.** En ciertas células miocárdicas ventriculares enfermas, el número de **placas de unión comunicante** y la localización celular de estas placas eran diferentes de los de las células miocárdicas ventriculares sanas. Específicamente, las placas de unión comunicante estaban en las membranas plasmáticas laterales en lugar de estar en los extremos de las células.

Especializaciones de la superficie basal

Las especializaciones de la superficie basal comprenden la membrana basal, las invaginaciones de la membrana plasmática y los hemidesmosomas.

La superficie basal de los epitelios presenta tres características importantes: la membrana basal, las invaginaciones de la membrana plasmática y los hemidesmosomas, que anclan la membrana plasmática basal a la membrana basal. La membrana basal es una estructura de soporte extracelular secretada por el epitelio y por células del tejido conjuntivo y que se localiza en el límite entre los tejidos. Su estructura y aspecto se analizan en el capítulo 4.

Invaginaciones de la membrana plasmática

Las invaginaciones de la membrana plasmática basal aumentan la superficie disponible para el transporte.

Las células epiteliales que transportan iones por su superficie basal crean numerosas invaginaciones de sus membranas basales. Estas invaginaciones aumentan el área de la superficie de la membrana basal y el citoplasma segmentado alberga numerosas mitocondrias que proporcionan la energía necesaria para el transporte activo de iones, estableciendo gradientes osmóticos para asegurar el movimiento del agua a través del epitelio, como en los túbulos renales. La compactación de las membranas plasmáticas invaginadas, junto con la disposición de las mitocondrias dentro de las invaginaciones, da un aspecto estriado cuando se observan con el microscopio óptico; este es el origen del término ***conductos estriados*** para ciertos conductos de las glándulas salivales y el páncreas.

Hemidesmosomas

Los hemidesmosomas unen la membrana plasmática basal a la lámina basal subyacente; tienen potentes propiedades adherentes.

Hay dos tipos de **hemidesmosomas:** hemidesmosoma de tipo I (tipo clásico) y hemidesmosoma de tipo II. Ambos se parecen a medio desmosoma y sirven para sujetar firmemente y durante un largo período de tiempo la membrana plasmática basal a la membrana basal (fig. 5.18; v. fig. 5.13).

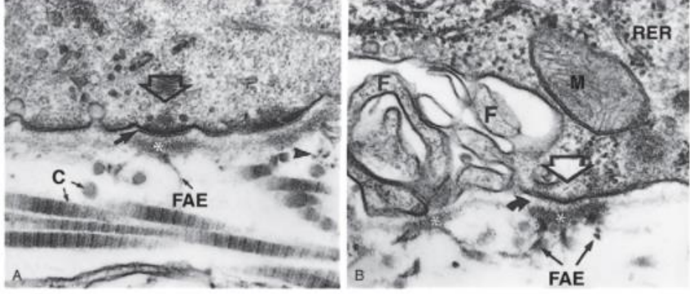


FIG. 5.18 Micrografía electrónica de hemidesmosomas que ilustra la relación de las fibras de anclaje estriadas (FAE), formadas por colágeno tipo VII, con la lámina densa y el colágeno tipo III de la lámina reticular. *C,* fibras de colágeno; *F,* extensiones celulares; *M,* mitocondria; *RER,* retículo endoplasmático rugoso. Las *puntas de flecha abiertas* señalan la cara citoplásmica de los hemidesmosomas; el *asterisco* indica la placa de las FAE. (Tomado de Clermont Y, Xia L, Turner JD, Hermo L. Striated anchoring fibrils–anchoring plaque complexes and their relation to hemidesmosomes of myoepithelial and secretory cells in mammary glands of lactating rats. *Anat Rec.* 1993;237:318-325. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

El **hemidesmosoma de tipo I** es más complejo que el de tipo II y está presente en las capas basales de las células del epitelio escamoso estratificado y en el epitelio pseudoestratificado; está formado por varios componentes moleculares.

Los ***componentes intracelulares de un hemidesmosoma de tipo I,*** comenzando por el plasmalema, son:

- Numerosas **moléculas de integrina $\alpha_6\beta_4$** (proteínas transmembrana), alineadas muy próximas unas a otras.
- **Tonofilamentos** (**filamentos intermedios de queratina 5** y **queratina 14**).
- **Proteínas plaquina** (**antígeno del penfigoide ampolloso 230** [**BP230,** *bullous pemphigoid antigen 230*] y **plectina**); no solo establecen enlaces con los tonofilamentos, sino también con las caras intracitoplásmicas de las moléculas de integrina $\alpha_6\beta_4$.
- Moléculas de **erbina,** que establecen enlaces cruzados entre la integrina **$\alpha_6\beta_4$** y el BP230.
- **CD 151 (proteína tetraspanina CD 151),** que no solo establece enlaces con el componente **α_6** de las moléculas de integrina $\alpha_6\beta_4$, sino que también recluta otras moléculas de integrina **$\alpha_6\beta_4$** hacia la zona para asegurar una concentración adecuada de estas integrinas para la formación de un hemidesmosoma.

Todas estas estructuras forman en conjunto una **placa intracitoplásmica** densa que es visible con el microscopio electrónico.

Los ***componentes extracelulares,*** empezando por el plasmalema, son:

- Las fracciones extracelulares de las **moléculas de integrina $\alpha_6\beta_4$**.
- El **antígeno del penfigoide ampolloso 180 (BP180),** una proteína transmembrana (también conocida como *colágeno de tipo XVII*), cuya fracción intracelular se une a la *porción intracelular* del componente **α_6** de la integrina, así como a la **plectina.** Extracelularmente, se une al componente extracelular de la porción **α_6** de las moléculas de integrina, y a la **laminina** y al **colágeno de tipo IV** de la **lámina basal.**

Los **hemidesmosomas de tipo II** son menos complejos que los de tipo I, y están presentes en la membrana plasmática basal del epitelio cilíndrico simple que reviste los intestinos delgado y grueso. Al igual que en los hemidesmosomas de tipo I, los componentes más numerosos de los hemidesmosomas de tipo II son las **moléculas de integrina $\alpha_6\beta_4$,** que se encuentran en grandes concentraciones. Las fracciones intracelulares de estas integrinas se unen a la **plectina,** y después forman enlaces con los filamentos intermedios de **queratina 8** y **queratina 18,** formando una **placa intracelular** densa similar a la del hemidesmosoma de tipo I.

Tanto los hemidesmosomas de tipo I como los de tipo II requieren la presencia de iones calcio para mantener la unión con la lámina basal. Puesto que la mayoría de estas células se moverán en un momento u otro, tienen acceso a rutas moleculares complejas y bien reguladas, por lo que son capaces de modular la concentración extracelular de iones calcio en el entorno del hemidesmosoma y, de esa manera, fijar la célula a la lámina basal o liberarla de ella.

Adhesiones focales

Las adhesiones focales son uniones de anclaje que unen la membrana plasmática basal de las células epiteliales a la lámina basal, pero de forma débil y relativamente transitoria.

Las **adhesiones focales** están presentes en grupos en la membrana plasmática basal de las células epiteliales. Forman uniones de anclaje débiles con la lámina basal y participan en las rutas de señalización celulares, actuando como receptores de las moléculas de señalización. Cada adhesión focal está formada por grupos de **integrinas α y β** cuyas *fracciones extracelulares* forman interacciones débiles con la **laminina,** el **colágeno tipo IV** y las **moléculas de fibronectina** de la lámina basal. Los restos intracitoplásmicos de las integrinas α y β se unen a las proteínas fijadoras de actina **vinculina, actinina α, paxilina** y **talina,** que, mediante la unión a los **filamentos de actina,** anclan las integrinas en el citoplasma. Estas adhesiones focales pueden ser modificadas por señales moleculares intracelulares y extracelulares que rompen la unión de las integrinas α y β con la lámina basal y con los filamentos de actina, y así liberan la célula de su anclaje y permiten que migre de su ubicación anterior.

Renovación de las células epiteliales

Generalmente, las células que constituyen los tejidos epiteliales muestran una alta tasa de reposición, que está relacionada con su localización y función. El marco temporal para la renovación celular es constante para un determinado epitelio.

Las células de la **epidermis,** por ejemplo, se renuevan constantemente en la capa basal por división celular. Desde aquí, las células comienzan su migración desde la capa germinal a la superficie, y se van queratinizando a medida que avanzan hasta alcanzar la superficie, mueren y se desprenden, y este proceso dura aproximadamente 28 días. Otras células epiteliales se renuevan en un período de tiempo más corto.

Las células que recubren el **intestino delgado** se sustituyen cada 4-6 días a partir de las células regenerativas de la base de las criptas. Las nuevas células migran a las puntas de las vellosidades, mueren y se desprenden. Otros epitelios se renuevan periódicamente hasta que se alcanza la edad adulta, y después la población celular se conserva toda la vida. Sin embargo, incluso en este caso, cuando se pierde un gran número de células debido a una lesión o a destrucción tóxica aguda, se activa la proliferación celular y la población de células se restaura.

Correlaciones clínicas

Cada epitelio del organismo tiene sus propias características únicas, localización y morfología celular, que están relacionadas con su función. En ciertos procesos patológicos, la población de células de un epitelio puede sufrir **metaplasia,** transformándolo en otro tipo de epitelio.

El epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado de los bronquios de los fumadores crónicos puede sufrir **metaplasia escamosa** y transformarse en un epitelio plano estratificado. Este cambio afecta a la función, pero el proceso puede invertirse cuando se elimina la agresión patológica (el tabaquismo).

Los tumores que se originan a partir de células epiteliales pueden ser benignos o malignos. Los tumores malignos derivados de los epitelios se denominan **carcinomas,** y los que se derivan de las células epiteliales glandulares se llaman **adenocarcinomas.** Es interesante mencionar que los cánceres en los adultos suelen ser adenocarcinomas y, después de los 45 años de vida, aproximadamente el 90% se originan en las células epiteliales. Sin embargo, en los niños menores de 10 años de edad, los cánceres derivados de los epitelios son el tipo menos frecuente.

Glándulas

Las glándulas se originan a partir de células epiteliales que, a medida que penetran en el tejido conjuntivo subyacente, fabrican una lámina basal que las envuelve. Las unidades secretoras, junto con sus conductos, son el **parénquima** de la glándula, mientras que el **estroma** de la glándula representa los elementos del tejido conjuntivo que invaden y mantienen el parénquima.

Las células de las unidades secretoras fabrican sus productos intracelularmente, normalmente empaquetando y almacenando estos productos en vesículas llamadas ***gránulos secretores.*** El producto de secreción puede ser una hormona polipeptídica (p. ej., de la hipófisis); una cera (p. ej., de las glándulas ceruminosas del conducto auditivo externo); un mucinógeno (p. ej., de las células caliciformes), o leche, una combinación de proteínas, lípidos e hidratos de carbono de las glándulas mamarias. Otras glándulas (p. ej., las glándulas sudoríparas) secretan poco más que el exudado modificado que reciben del torrente sanguíneo. Además, las células de los conductos estriados (p. ej., de las glándulas salivales mayores) actúan como bombas iónicas que modifican las sustancias producidas por sus unidades secretoras.

Las glándulas se clasifican en dos categorías principales según la forma en que se distribuyen sus productos de secreción:

1. Las **glándulas exocrinas** secretan sus productos a través de conductos en la superficie epitelial externa o interna de la que derivan.
2. Las **glándulas endocrinas no tienen conductos,** han perdido sus conexiones con el epitelio de origen y, por tanto, secretan sus productos en el tejido conjuntivo circundante, desde el que acceden a la sangre o a los vasos linfáticos para su distribución.

Muchos tipos de células secretan moléculas de señalización llamadas ***citocinas,*** que realizan la función de comunicación entre las células. Las citocinas son liberadas por las **células de señalización** y actúan sobre las **células diana,** que poseen receptores para la molécula de señalización específica. (La señalización hormonal se analiza con detalle en el capítulo 2.)

Dependiendo de la distancia que deben recorrer las citocinas para llegar hasta su célula diana, pueden tener uno de los siguientes efectos:

- **Autocrino.** La célula de señalización es su propio objetivo, es decir, la célula se estimula a sí misma.
- **Paracrino.** La célula diana está situada en la proximidad de la célula de señalización, por lo que la citocina no tiene que entrar en el sistema vascular para llegar a su objetivo.
- **Endocrino.** La célula diana y la célula de señalización están lejos una de la otra, por lo que la citocina tiene que ser transportada por la sangre o por el sistema vascular linfático.

Las glándulas que secretan sus productos a través de una **ruta de secreción constitutiva** lo hacen de forma continua, liberando sus productos de secreción de inmediato sin almacenarlos y sin necesidad de que intervengan moléculas de señalización. Las glándulas con una **ruta de secreción regulada** concentran y almacenan sus productos de secreción hasta que reciben la molécula de señalización adecuada para su liberación (v. cap. 2; figs. 2.20 y 2.23).

Glándulas exocrinas

Las glándulas exocrinas secretan sus productos en la superficie de su epitelio de origen a través de un conducto.

Las **glándulas exocrinas** se clasifican según la naturaleza de su secreción, su forma de secreción y el número de células (unicelulares o multicelulares). Muchas glándulas exocrinas de los sistemas digestivo, respiratorio y urogenital secretan sustancias que se describen como mucosas, serosas o mixtas (de ambos tipos).

Las **glándulas mucosas** secretan **mucinógenos,** grandes proteínas glicosiladas que después de hidratarse se hinchan para convertirse en un lubricante protector, espeso y viscoso, gelatinoso, conocido como **mucina,** un componente principal del **moco.** Ejemplos de glándulas mucosas son las células caliciformes y las glándulas salivales menores del paladar duro y del paladar blando.

Las **glándulas serosas** (fig. 5.19), como el páncreas exocrino, secretan un líquido acuoso rico en enzimas.

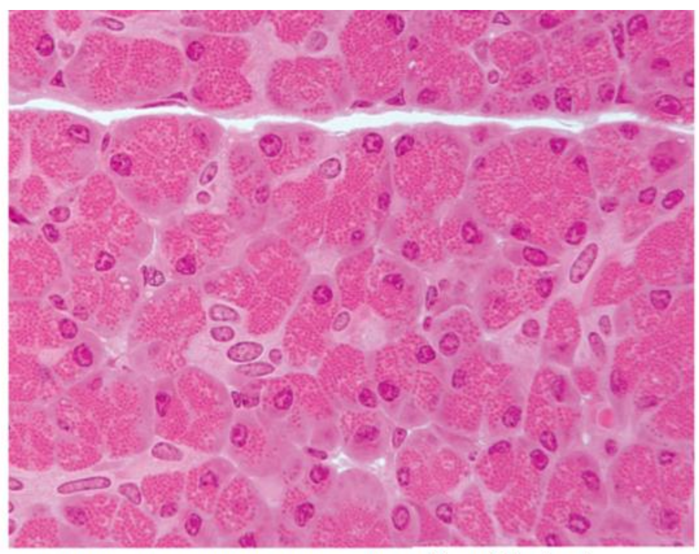


FIG. 5.19 Glándula serosa. Micrografía óptica del páncreas de un mono a partir de una inclusión en plástico (×540).

Las **glándulas mixtas** contienen acinos (unidades secretoras) que producen secreciones mucosas y acinos que producen secreciones serosas. Además, algunos de sus acinos mucosos poseen **semilunas serosas,** un grupo de células que secretan un líquido seroso (ahora se cree que las semilunas serosas son artefactos de fijación; v. cap. 18). Las glándulas sublinguales y submandibulares son ejemplos de glándulas mixtas (fig. 5.20).

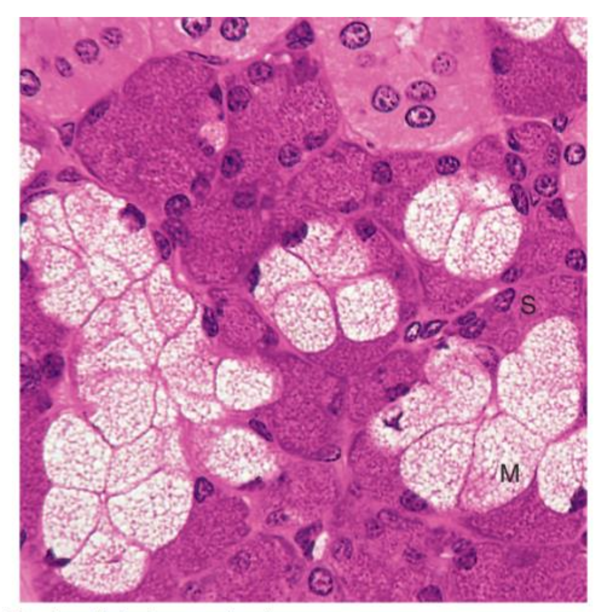


FIG. 5.20 Micrografía óptica de la glándula submandibular de un mono (×540).

Las células de las glándulas exocrinas pueden liberar sus productos de secreción a través de tres mecanismos diferentes: 1) merocrino; 2) apocrino, y 3) holocrino (fig. 5.21). Las **glándulas merocrinas** (p. ej., la glándula parótida) liberan sus productos de secreción a través de la exocitosis, por lo que ni la membrana plasmática ni el citoplasma forman parte de la secreción. Aunque muchos investigadores cuestionan la existencia de la forma de secreción apocrina, históricamente se creía que las **glándulas apocrinas** (p. ej., la glándula mamaria en lactación) liberan una pequeña porción del citoplasma apical junto con el producto de secreción. En las **glándulas holocrinas** (p. ej., las glándulas sebáceas), cuando una célula secretora madura, muere y se convierte en el producto de secreción.

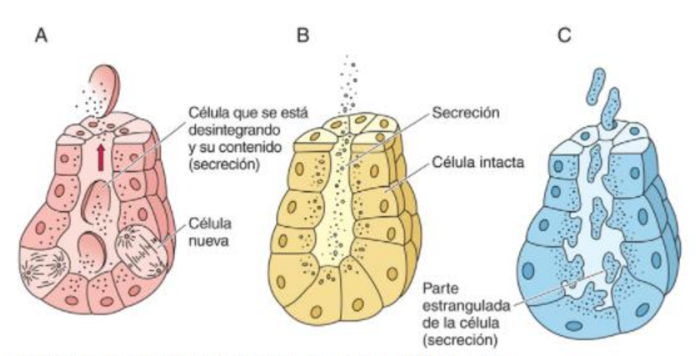


FIG. 5.21 Diagrama esquemático de las formas de secreción. (A) Holocrina. (B) Merocrina. (C) Apocrina.

Glándulas exocrinas unicelulares

Las glándulas exocrinas unicelulares representan la forma más simple de las glándulas exocrinas.

Las glándulas exocrinas unicelulares son células secretoras individuales intercaladas entre las células epiteliales. El ejemplo clásico es la **célula caliciforme,** presente a lo largo de todo el revestimiento epitelial de regiones del tubo digestivo y en segmentos de las vías respiratorias (figs. 5.22 y 5.23).



FIG. 5.22 Micrografía óptica de las células caliciformes (CC) del epitelio que reviste el íleon de un mono (×540).

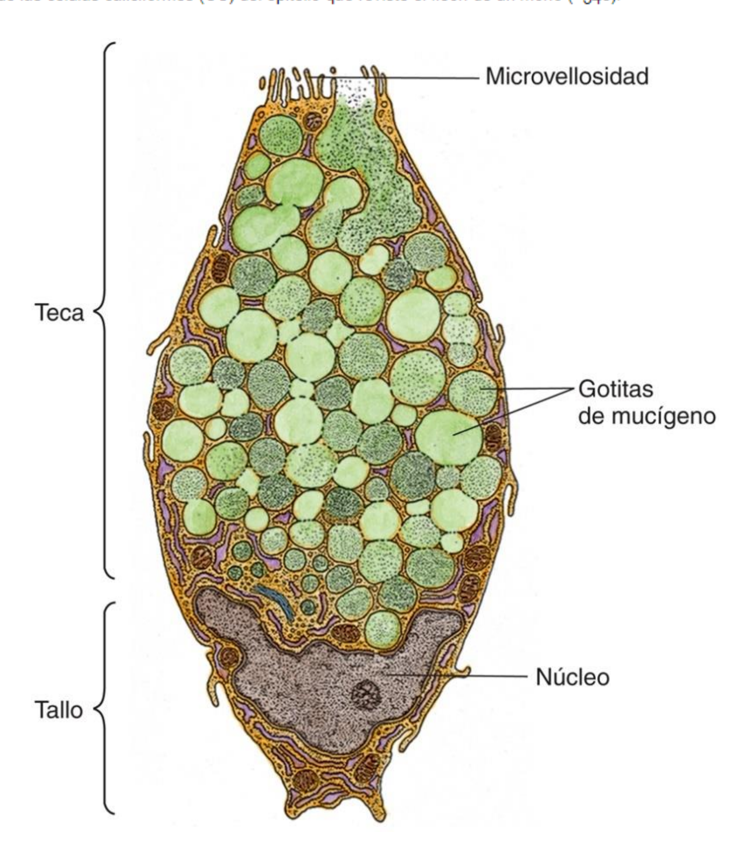


FIG. 5.23 Diagrama esquemático de la ultraestructura de una célula caliciforme que ilustra los gránulos de secreción perfectamente empaquetados de la teca. (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure.* Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

El nombre de las células caliciformes deriva de su forma, parecida a una copa de vino (v. figs. 5.2 y 5.24). La **región basal** delgada se asienta sobre la lámina basal, mientras que su expandida porción apical, la **teca,** está frente a la luz del tubo digestivo o las vías respiratorias. La teca está llena de gotas de secreción limitadas por membrana que contienen **mucinógeno,** el cual desplaza el citoplasma a la periferia de la célula y el núcleo hacia su base. El proceso de liberación de mucinógeno está regulado y es estimulado químicamente y a través de la inervación parasimpática, lo que da lugar a la exocitosis de todo el contenido de secreción de la célula, lubricando y protegiendo la capa epitelial.

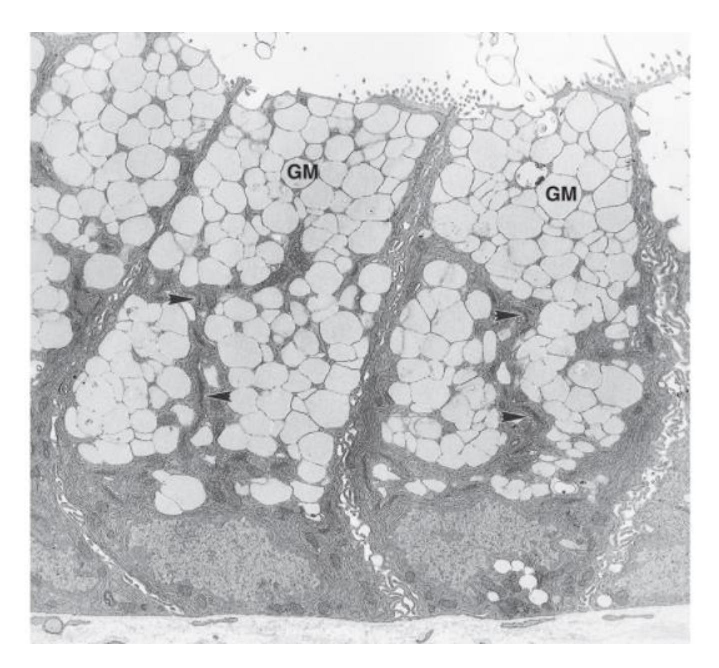


FIG. 5.24 Micrografía electrónica de células caliciformes del colon de un conejo. Obsérvese la presencia de varios aparatos de Golgi *(puntas de flecha)* y los numerosos gránulos de mucígeno (GM) perfectamente empaquetados que ocupan la mayor parte de la porción apical de las células (×9.114). (Tomado de Radwan KA, Oliver MG, Specian RD. Cytoarchitectural reorganization of rabbit colonic goblet cells during baseline secretion. *Am J Anat.* 1990;198:365-376. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Glándulas exocrinas multicelulares

Existen glándulas exocrinas multicelulares como grupos organizados de unidades secretoras.

Las glándulas exocrinas multicelulares consisten en grupos de células secretoras dispuestas en diversos grados de organización. Estas células no actúan de forma independiente, sino como órganos secretores. Las glándulas multicelulares pueden tener una estructura simple, como el epitelio glandular del útero y de la mucosa gástrica, o una estructura compleja compuesta por varios tipos de unidades secretoras y organizada de forma ramificada compuesta.

Debido a su disposición estructural, las glándulas multicelulares se subclasifican de acuerdo con la organización de sus componentes secretores y conductos, así como según la forma de sus unidades secretoras (fig. 5.25).

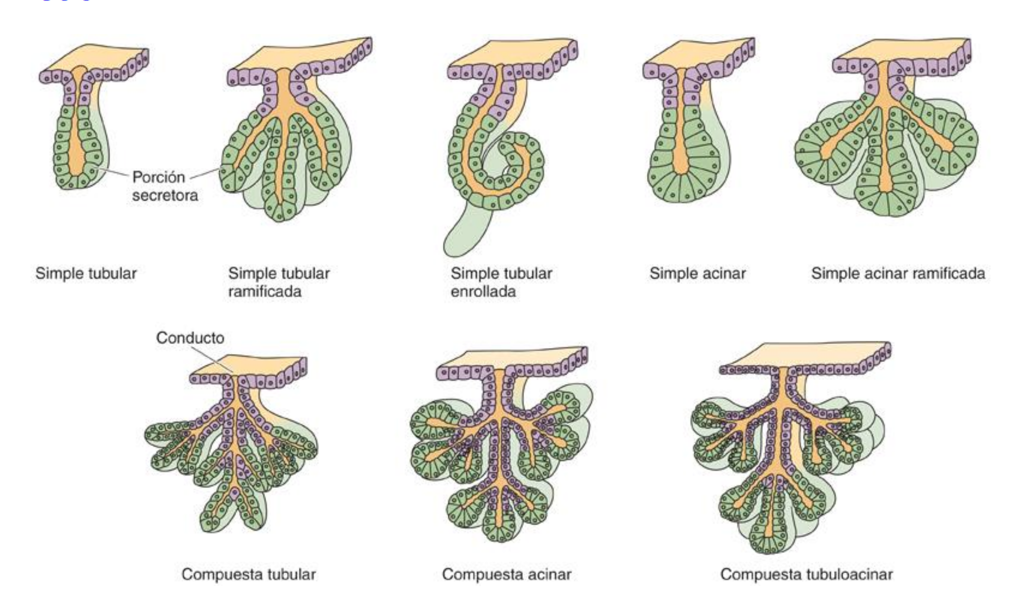


FIG. 5.25 Diagrama esquemático de la clasificación de las glándulas exocrinas multicelulares. El color *verde* representa la porción secretora y el color *lavanda* representa la parte de conducto de la glándula.

Las glándulas multicelulares se clasifican en **simples** si sus conductos no se ramifican, y en **compuestas** si sus conductos se ramifican. Pueden clasificarse además según la morfología de sus unidades secretoras como ***tubulares, acinares*** (parecidas a una uva) o ***tubuloacinares*** (fig. 5.26).

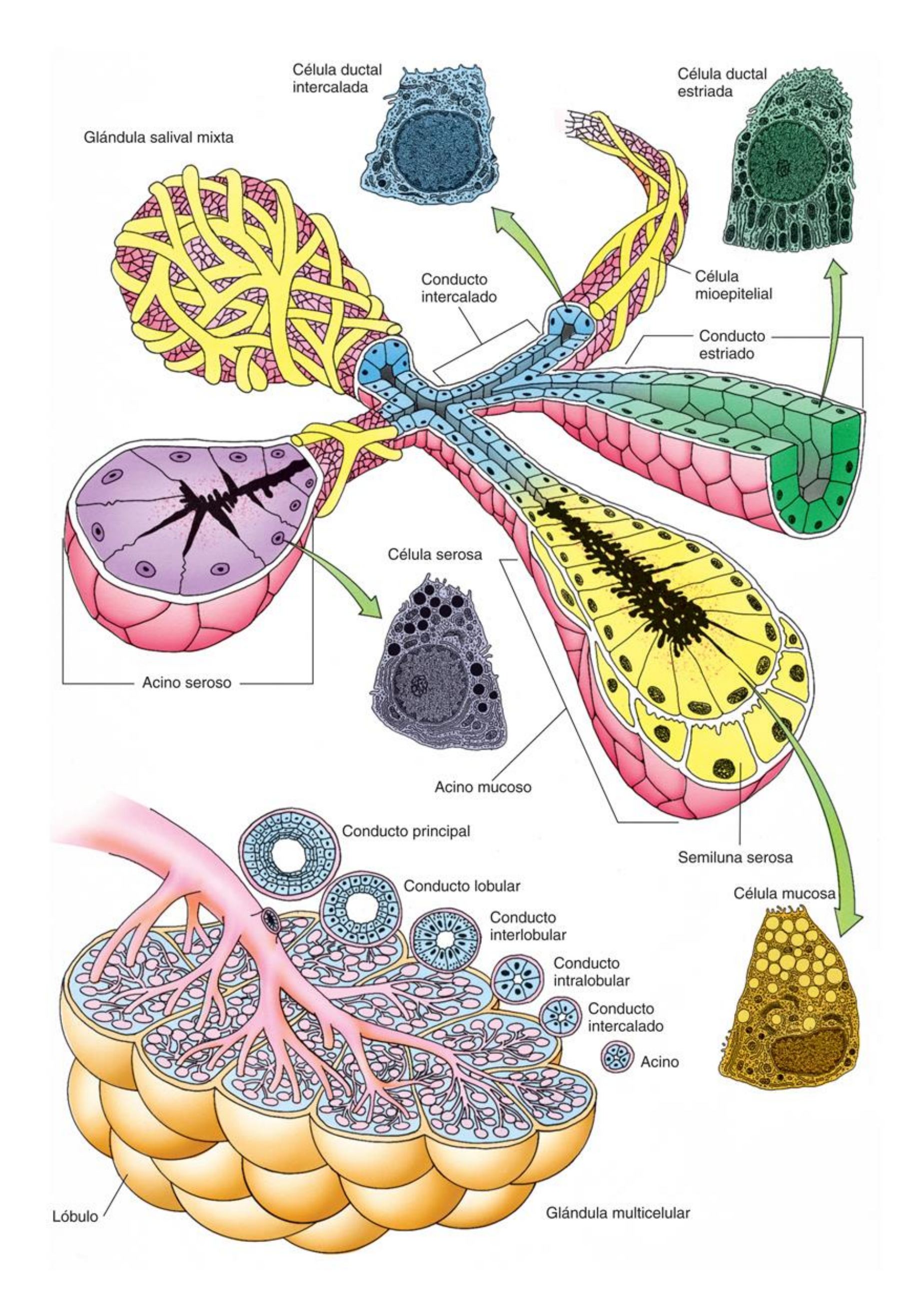


FIG. 5.26 Diagrama esquemático de una glándula salival que muestra su organización, las unidades secretoras y el sistema de conductos.

Las glándulas multicelulares más grandes están rodeadas por una **cápsula** de tejido conjuntivo de la que parten hebras de tejido conjuntivo, conocidas como **septos,** a la glándula. Los elementos de tejido conjuntivo proporcionan soporte estructural a la glándula y la dividen en segmentos más pequeños conocidos como ***lóbulos*** y ***lobulillos.*** Los elementos vasculares, los nervios y los conductos utilizan los septos de tejido conjuntivo para entrar y salir de la glándula.

La porción secretora de muchas glándulas exocrinas multicelulares, como las glándulas sudoríparas y las glándulas salivales mayores, poseen **células mioepiteliales** que comparten la lámina basal de las células acinares. Las células mioepiteliales son de origen epitelial; tienen núcleos pequeños y citoplasma fibrilar escaso que irradia desde el cuerpo celular y recubre los acinos y algunos de los pequeños conductos (fig. 5.27; v. fig. 5.26). Se parecen a las células del músculo liso por sus capacidades contráctiles, que ayudan a expulsar las secreciones de los acinos y de algunos pequeños conductos hacia los conductos excretores más grandes de la glándula.

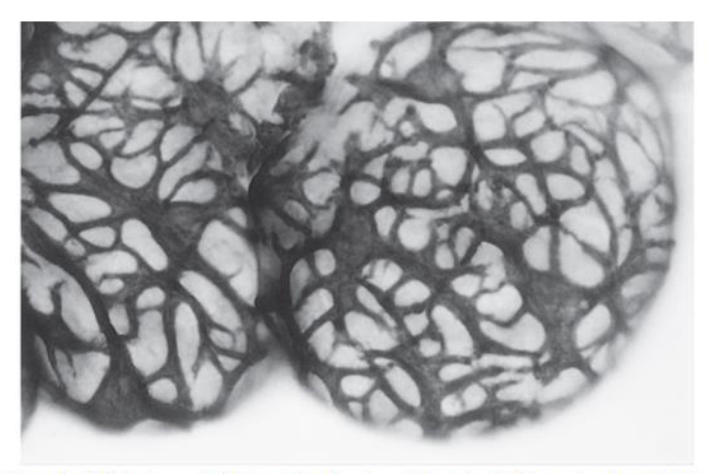


FIG. 5.27 Micrografía óptica de células mioepiteliales inmunoteñidas para la actina. Las células mioepiteliales rodean los acinos (×640). (Tomado de Satoh Y, Habara Y, Kanno T, Ono K. Carbamylcholine-induced morphological changes and spatial dynamics of $[Ca^{2+}]c$ in Harderian glands of guinea pigs: calcium-dependent lipid secretion and contraction of myoepithelial cells. *Cell Tissue Res.* 1993;274:1-14.)

Glándulas endocrinas

Las glándulas endocrinas no tienen conductos, y sus productos de secreción se liberan hacia el tejido conjuntivo y desde allí hacia el torrente sanguíneo o el sistema linfático.

Las **glándulas endocrinas** liberan sus secreciones, las **hormonas,** en un tejido conjuntivo intensamente vascularizado cuyos vasos sanguíneos o linfáticos las distribuyen hasta los órganos diana. Las principales glándulas endocrinas del organismo son la hipófisis, las glándulas suprarrenales, la glándula tiroidea, las glándulas paratiroideas y la glándula pineal, así como los ovarios, la placenta y los testículos.

Los islotes de Langerhans y las células intersticiales de Leydig son inusuales porque están formados por grupos de células localizadas dentro del estroma de tejido conjuntivo de otros órganos (el páncreas y los testículos, respectivamente). Las hormonas secretadas por las glándulas endocrinas comprenden péptidos, proteínas, aminoácidos modificados, esteroides y glicoproteínas. Debido a su complejidad y a su importante función en la regulación de los procesos corporales, las glándulas endocrinas se analizan con detalle en el capítulo 13.

Algunas glándulas son mixtas, es decir, el parénquima contiene unidades secretoras tanto exocrinas como endocrinas. En estas glándulas (p. ej., páncreas, ovarios y testículos), la parte exocrina de la glándula secreta su producto en un conducto, mientras que la porción endocrina lo secreta en el torrente sanguíneo.

Sistema neuroendocrino difuso

El sistema neuroendocrino difuso produce hormonas paracrinas y endocrinas.

A lo largo de todo el tubo digestivo y en el sistema respiratorio hay células endocrinas intercaladas entre las células epiteliales; son miembros del **sistema neuroendocrino difuso** (**DNES,** *diffuse neuroendocrine system*), el cual fabrica varias hormonas paracrinas y endocrinas (fig. 5.28). Las células DNES se describen con mayor detalle en el capítulo 17.

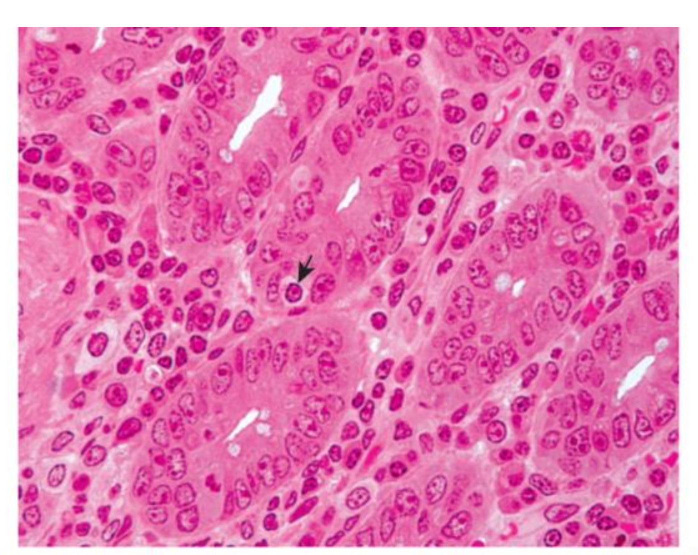


FIG. 5.28 Célula del sistema neuroendocrino difuso (DNES). Obsérvese la célula DNES teñida pálidamente *(flecha)* situada en la mucosa del íleon (×540).

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 5.29 a 5.31.

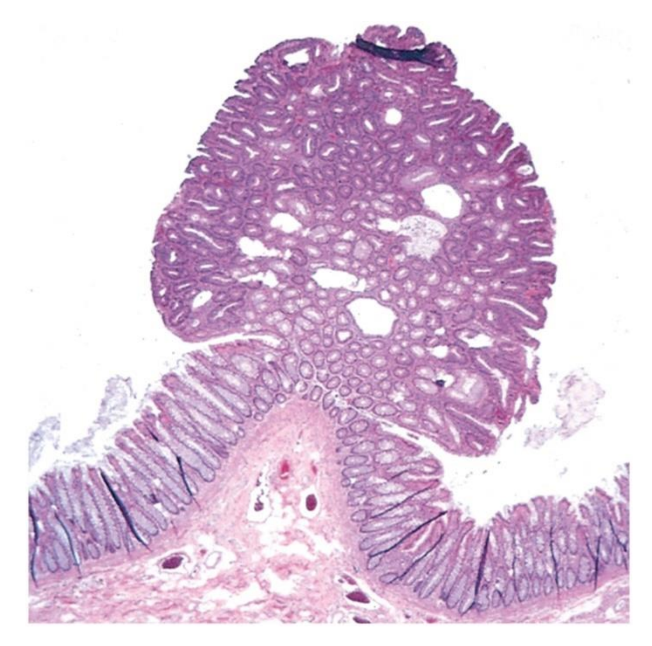


FIG. 5.29 Pólipo colónico que se adentra en la luz del colon. Obsérvese que está conectado a la mucosa por un tallo fino. (Tomado de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:267.)

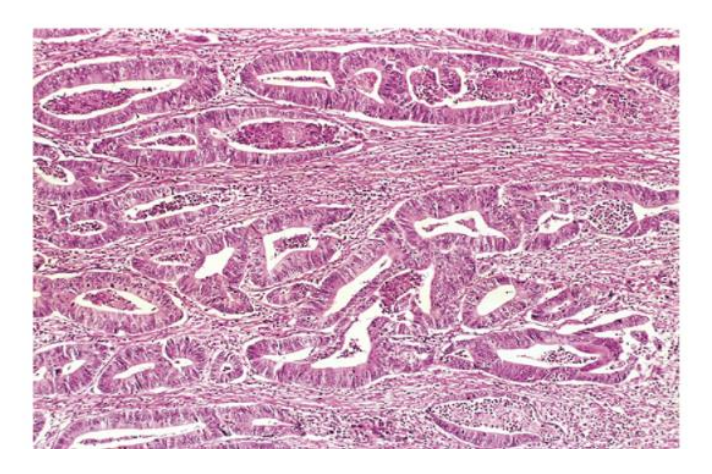


FIG. 5.30 Adenocarcinoma (carcinoma glandular) de colon. Obsérvese que las glándulas malignas que aparecen en esta micrografía tienen una morfología irregular y parecen completamente diferentes de las glándulas normales de un colon sano. (Tomado de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:269.)

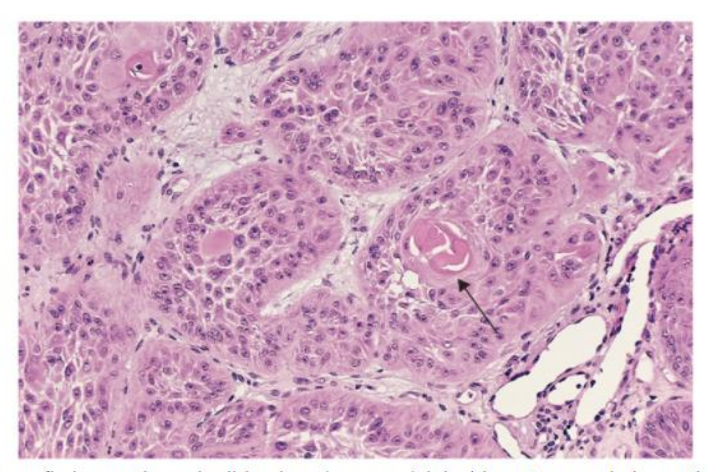


FIG. 5.31 Obsérvese que esta micrografía de un carcinoma de células planas (escamosas) de la piel muestra una perla de queratina *(flecha)*. (Tomado de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:269.)

Instrucciones del laboratorio de histologia

Epitelio y glándulas

Epitelio

Al visualizar portaobjetos al microscopio, ya sean reales o virtuales, hay que buscar espacios vacíos revestidos o recubiertos de epitelio. Hay que recordar que estas descripciones hacen referencia a imágenes bidimensionales. En la figura 5.1 pueden observarse los dibujos de las apariencias bidimensional y tridimensional.

Para encontrar *epitelios escamosos simples*, elegir la médula renal, donde se apreciarán perfiles circulares (fig. 5.2A, *flechas*) de una sola capa de células planas con núcleos en cierto modo también aplanados. Otro buen lugar para observar epitelio escamoso simple es la corteza renal. Buscar estructuras circulares redondeadas, conocidas como *corpúsculos* renales, e identificar la capa parietal de la cápsula de Bowman (fig. 5.3, EES). El *epitelio cúbico simple* también está presente tanto en la corteza como en la médula renal (figs. 5.3, ECuS, y 5.2, *puntas de flechas*). Obsérvese que las células de este epitelio parecen ser una sola capa de cuadrados pequeños, cada uno con un núcleo redondo situado centralmente. Las células epiteliales cilíndricas simples se ven mejor en el revestimiento del intestino; estas células forman una sola capa y se parecen a estructuras rectangulares con núcleos ovales (fig. 5.2B).

El *epitelio escamoso estratificado no queratinizado* se localiza mejor en el esófago (fig. 5.4A). Posee numerosas capas y las células de la superficie libre son planas y tienen núcleos sanos *(flecha)*. El *epitelio escamoso estratificado queratinizado* se ve mejor en la piel (fig. 5.4B), donde las células de la superficie libre y las muertas ya no poseen núcleos. En las células de la capa más profunda se observa la presencia de núcleos. Los *epitelios cúbicos estratificados* se visualizan mejor en la dermis de la piel, donde forman los conductos de las glándulas sudoríparas (fig. 5.4C, CC). Obsérvese que las dos capas de células son evidentes gracias a los núcleos de las células, que son claramente apreciables. Los *epitelios cilíndricos estratificados* son infrecuentes en los seres humanos y no se presentan en este libro de texto.

Hay otros dos tipos de epitelios: uno es un epitelio simple que parece estar estratificado y el otro es un epitelio estratificado que se parece, superficialmente, al epitelio escamoso estratificado no queratinizado.

El *epitelio cilíndrico pseudoestratificado* (fig. 5.6) se representa mejor en la tráquea. Es un epitelio simple, ya que todas las células forman una sola capa, pero los núcleos de las células parecen estar situados sin ningún orden, de modo que las células más bajas tienen sus núcleos más basales y los núcleos de las células de altura intermedia parecen estar situados en la zona intermedia del epitelio, mientras que los núcleos de las células más altas están localizados apicalmente. Observando únicamente los núcleos, parece que el epitelio está estratificado; por lo tanto, este epitelio se conoce como *pseudoestratificado*. El *epitelio de transición* es estratificado y tiene un parecido superficial al de un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. El mejor lugar para observar este epitelio es el revestimiento de la vejiga urinaria. Cuando la vejiga está vacía, el epitelio es más grueso y las células de la superficie libre tienen una forma abovedada (figs. 5.4D, *flechas*, y 5.5, DSC).

Glándulas (solamente exocrinas)

El ejemplo más frecuente de glándulas unicelulares es la *célula caliciforme*. Está intercalada entre las células epiteliales que revisten el intestino delgado y el intestino grueso, así como las vías más grandes de los segmentos de conducción de las vías respiratorias. La teca de la célula caliciforme aparece vacía, ya que el mucinógeno se pierde en el procesamiento de la muestra (figs. 5.22, CC, 5.23 y 5.24). Las glándulas multicelulares tienen configuraciones diversas (fig. 5.25); el modo y el tipo de sus secreciones puede determinarse por el aspecto histológico de sus células (figs. 5.21 y 5.25). Los acinos son puramente *glándulas serosas*, como las del páncreas exocrino (fig. 5.19), forman racimos redondos con núcleos redondeados desplazados basalmente (parecido a una *pizza pepperoni* con un solo *pepperoni* por ración). Los *acinos mucosos* de las glándulas mixtas, como los de la glándula submandibular (fig. 5.20, M) también forman racimos redondeados, pero las células parecen espumosas y sus núcleos, también situados basalmente, están aplanados (parecido a una *pizza* de anchoas, con una sola anchoa por ración). Los acinos mucosos de las glándulas mixtas también presentan medias lunas serosas (fig. 5.26 y sin señalar en la fig. 5.20).

Preguntas de revisión

1. Las superficies apical y basolateral de una célula polarizada mantienen su integridad gracias a la presencia de:

   a. unión comunicante
   b. zónula adherente
   c. fascia adherente
   d. zónula de oclusión
   e. fascia de oclusión

2. Un paciente anciano consulta a su médico por sequedad de boca. Parece que sus glándulas parótidas ya no fabrican saliva. ¿Cuál es la clasificación correcta de las glándulas parótidas?

   a. apocrina
   b. holocrina
   c. sebácea
   d. mixta
   e. serosa

3. La vejiga urinaria necesita estirarse (distenderse) y luego recuperar su forma original. ¿Cuál de los epitelios siguientes se asocia a este órgano?

   a. de transición
   b. cúbico simple
   c. cilíndrico simple
   d. escamoso simple
   e. cilíndrico pseudoestratificado

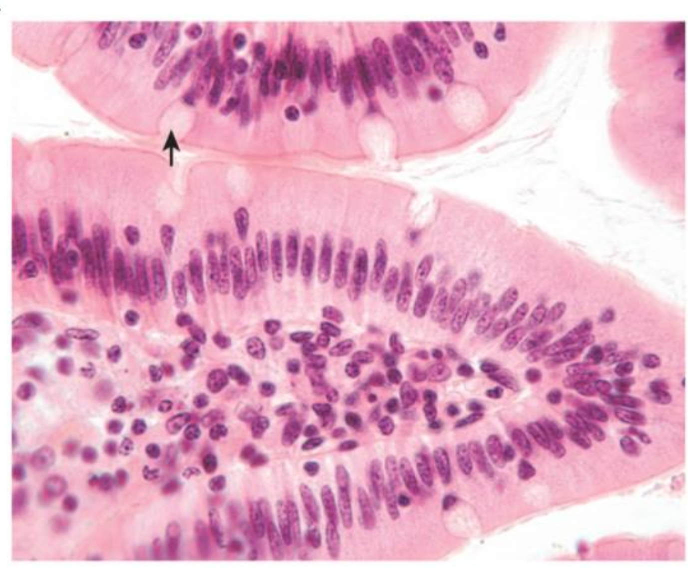
4. Un niño de 10 años acude con atrofia muscular peroneal (síndrome de Charcot-Marie-Tooth). Presenta debilidad en la pierna, atrofia de la pantorrilla y de los músculos de la mano. Además, ha perdido parte de la sensibilidad térmica, al dolor y al frío en pies y manos. Esta neuropatía hereditaria sumamente frecuente es el resultado de una mutación en un gen que codifica para:

a. cadherinas
b. integrinas
c. distroglicanos
d. conexinas
e. ocludinas

5. El principal producto fabricado por las células caliciformes se conoce como:

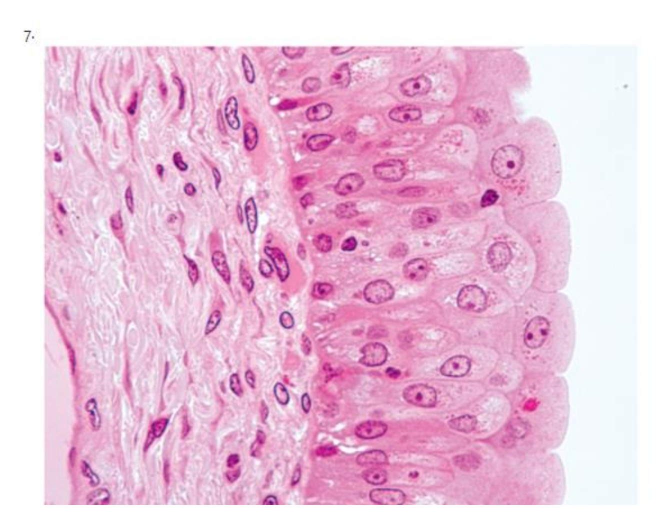
a. mucina
b. moco
c. mucinógeno
d. teca
e. mucosa

6.



La célula señalada por la flecha fabrica y libera:
a. mucinógeno
b. mucinasa
c. moco
d. mucílago
e. mucina

7.



Esta es una región sana de un paciente con cáncer de:

a. esófago

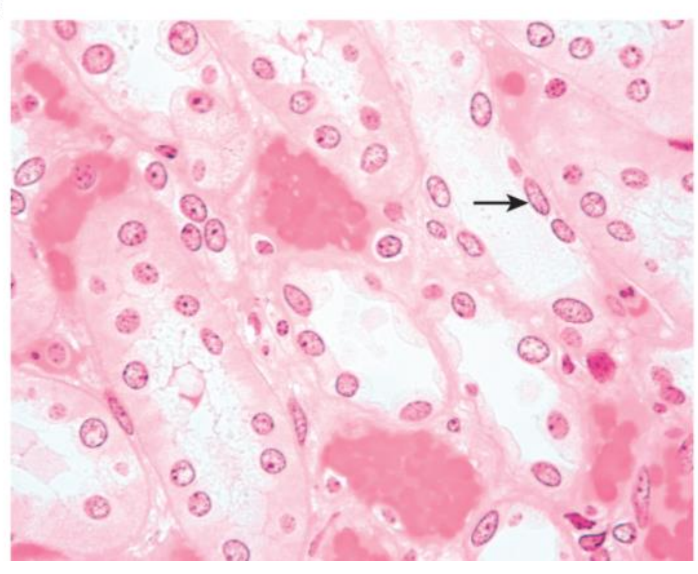
b. piel

c. vejiga urinaria

d. vesícula biliar

e. cuello uterino

8.



El tejido señalado por la flecha se clasifica como:

a. epitelio escamoso estratificado

b. tejido conjuntivo laxo

c. tejido conjuntivo colagenoso denso irregular

d. epitelio escamoso simple

e. epitelio cúbico estratificado

Respuestas

1. D. La zónula de oclusión mantiene la integridad de las membranas celulares basolaterales al limitar el movimiento de sus proteínas integrales. Las uniones comunicantes actúan en la comunicación intercelular, la zónula y la fascia adherentes ayudan a mantener la adhesión intercelular y la fascia de oclusión restringe el movimiento de materiales hacia la luz y desde la luz.
2. E. Las glándulas parótidas producen saliva (acuosa), una secreción serosa pura. El término apocrina se refiere a las glándulas que liberan una parte de su citoplasma con sus productos secretores (algunos consideran que las glándulas mamarias son apocrinas), mientras que las células de las glándulas holocrinas mueren y se convierten en el producto secretor. Las glándulas sebáceas (glándulas oleosas de la piel) son glándulas holocrinas. Las glándulas mixtas, como las submandibulares y las sublinguales, producen una secreción compuesta de componentes serosos y mucosos.
3. A. La vejiga urinaria se expande al llenarse de orina; el epitelio de transición es el que mantiene la integridad de su revestimiento.
4. D. Las mutaciones en el gen de la conexina 32 dan lugar al desarrollo del síndrome de Charcot-Marie-Tooth ligado al cromosoma X. Afortunadamente, este cuadro no es mortal. El resto de las proteínas no están afectadas por esta mutación.
5. C. Las células caliciformes fabrican una glicoproteína conocida como mucinógeno que, al liberarse en un medio acuoso, se hidrata y se conoce como mucina. Cuando la mucina se mezcla con otras sustancias, como las partículas de polvo en la luz del sistema respiratorio, se conoce como moco. La teca es la porción expandida de la célula caliciforme que está llena de gránulos secretores que contienen mucinógeno. La mucosa es la región que reviste la luz de un órgano.

6. A. Esta imagen es del duodeno y la flecha apunta a una célula caliciforme que fabrica y libera mucinógeno. Cuando el mucinógeno contacta con el agua, se hidrata para formar mucina, una sustancia que se entremezcla con otras sustancias en el conducto digestivo y se convierte en moco. La mucinasa es una enzima que hidroliza a las mucinas, mientras que el mucílago es una sustancia fabricada a partir de material vegetal que se aplica a las membranas mucosas por sus propiedades suavizantes.
7. C. La muestra de esta micrografía está compuesta por epitelio de transición que reviste a un tejido conjuntivo colagenoso denso irregular. Por lo tanto, es una muestra de vejiga urinaria. El esófago está revestido de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, mientras que el cuello uterino (en parte) y la vesícula biliar están revestidos de epitelio cilíndrico simple. La porción intravaginal del cuello uterino está recubierta de epitelio escamoso estratificado. La epidermis de la piel es epitelio escamoso estratificado queratinizado.
8. D. La muestra que aparece en esta micrografía procede de la médula renal y los diversos túbulos localizados en dicha región están cortados de forma aleatoria. La flecha apunta a núcleos planos de epitelio escamoso simple. Obsérvese que el vástago de la flecha, localizado en la luz de una rama delgada del asa de Henle, está cerca de núcleos planos de epitelio escamoso simple del lado opuesto de la pared del asa delgada.

6: Tejido conjuntivo

El tejido conjuntivo se origina del **mesodermo,** la capa germinal media del tejido embrionario, salvo en ciertas zonas de la cabeza y el cuello, donde el mesénquima también se desarrolla a partir de células de la cresta neural del embrión en desarrollo, y se conoce como *ectomesénquima*. El mesénquima y el ectomesénquima dan lugar a células pluripotenciales del embrión, conocidas como **células mesenquimatosas,** que migran por todo el cuerpo y dan lugar a los tejidos conjuntivos y sus células, como las del hueso, el cartílago, los tendones, las cápsulas, las células sanguíneas y hematopoyéticas, y las células linfoides (fig. 6.1).

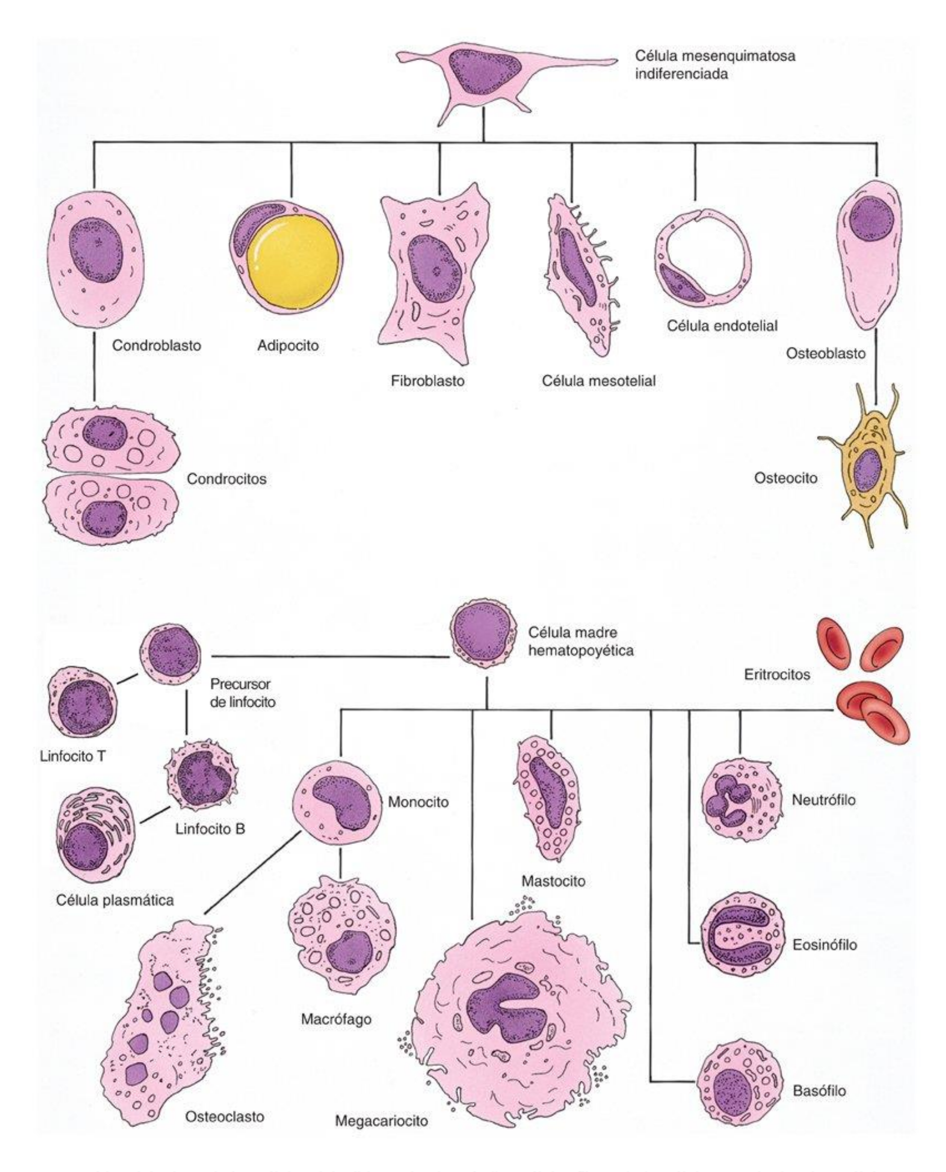


FIG. 6.1 Diagrama esquemático del origen de las células del tejido conjuntivo. *Arriba:* células fijas; *abajo:* células transitorias. Las células no están dibujadas a escala.

El tejido conjuntivo maduro se clasifica en **tejido conjuntivo propiamente dicho,** el tema principal de este capítulo, y en **tejido conjuntivo especializado** (cartílago y hueso, que se detallan en el capítulo 7, y la sangre, que se detalla en el capítulo 10).

El tejido conjuntivo se compone de células y de la matriz extracelular (MEC), que consta a su vez de la sustancia fundamental y de fibras (figs. 6.2 a 6.4).

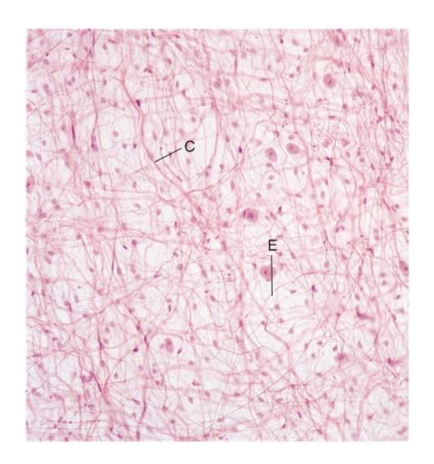


FIG. 6.2 Micrografía óptica de tejido conjuntivo laxo (areolar) que muestra fibras de colágeno (C) y elásticas (E), y algunos tipos de células comunes al tejido conjuntivo laxo (×132).

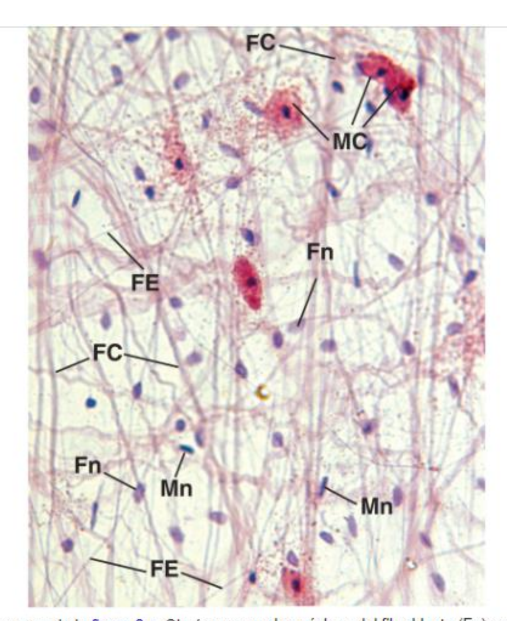


FIG. 6.3 Esta es una ampliación mayor de una zona de la figura 6.2. Obsérvese que los núcleos del fibroblasto (Fn) son ovales y más grandes y pálidos que los núcleos de los macrófagos (Mn). Los mastocitos (MC) son las células más grandes; son rojas debido a sus numerosos gránulos estrechamente empaquetados. Las fibras elásticas (FE) finas y las fibras de colágeno (FC) más gruesas se distinguen fácilmente entre sí (×270).

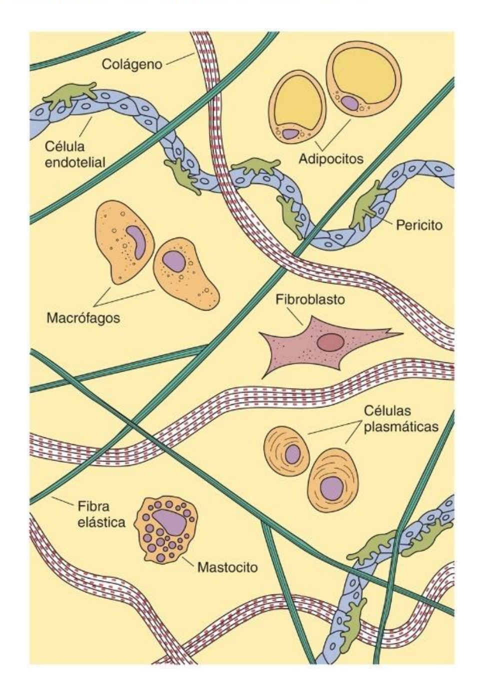


FIG. 6.4 Diagrama esquemático que ilustra los tipos de células y los tipos de fibras en el tejido conjuntivo laxo. Las células no están dibujadas a escala.

Algunos tipos de tejido conjuntivo se reconocen por la preponderancia de las fibras, mientras que otros tejidos conjuntivos se distinguen por el predominio de las células. Desde una perspectiva funcional, los fibroblastos son el componente celular más importante del tejido conjuntivo laxo porque sintetizan y mantienen las fibras y la sustancia fundamental que componen la MEC. Por el contrario, las fibras son el componente más importante en los tendones y ligamentos, ya que actúan en la unión del músculo al hueso y del hueso con el hueso, respectivamente. En otros tejidos conjuntivos, la sustancia fundamental es el componente más importante, porque es donde ciertas células de tejido conjuntivo especializadas, como los leucocitos extravasados, llevan a cabo sus funciones.

Funciones del tejido conjuntivo

Las funciones principales del tejido conjuntivo son proporcionar **soporte** estructural, servir de **medio para el intercambio** de nutrientes y productos de desecho, así como de moléculas de señalización, ayudar en la **defensa, protección** y **reparación** del organismo y actuar como una plataforma para el **almacenamiento de grasa.** Los tejidos conjuntivos también ayudan a proteger el organismo, formando una barrera física frente a la invasión y diseminación de microorganismos. La **reparación** la realizan, sobre todo, los fibroblastos que fabrican tejido conjuntivo fibroso y las células del hueso que reparan los huesos rotos o fracturados.

Matriz extracelular

La **matriz extracelular (MEC),** un material inerte, se compone de la sustancia fundamental y de fibras, diseñadas para resistir fuerzas de compresión y estiramiento. Los componentes de la MEC son la **sustancia fundamental** y las **fibras,** como se describe en el capítulo 4 y se remite al lector a ese capítulo para revisar sus características.

Componentes celulares

Las células de los tejidos conjuntivos se agrupan en dos categorías: **células fijas** y **células transitorias** (v. fig. 6.1). Las **células fijas** permanecen estacionarias dentro del tejido conjuntivo, donde se formaron y donde desempeñan sus funciones. Las **células transitorias** (células libres o errantes) se originan fundamentalmente en la médula ósea y circulan en el torrente sanguíneo, del que salen para entrar en los espacios del tejido conjuntivo y realizar sus funciones específicas.

Células fijas del tejido conjuntivo

En este apartado se describen los cuatro tipos de células del tejido conjuntivo que son claramente fijas (fibroblastos, adipocitos, pericitos, mastocitos y macrófagos, los cuales muestran propiedades tanto de fijas y como de transitorias).

Fibroblastos

Los fibroblastos, el tipo celular más abundante en el tejido conjuntivo, son los responsables de la síntesis de casi toda la MEC.

Los **fibroblastos** son los tipos celulares más abundantes y más ampliamente distribuidos del tejido conjuntivo propiamente dicho. Son los componentes celulares menos especializados del tejido conjuntivo. Puede haber fibroblastos activos que fabrican MEC (figs. 6.1 y 6.3 a 6.5) o fibroblastos inactivos, que no fabrican MEC.

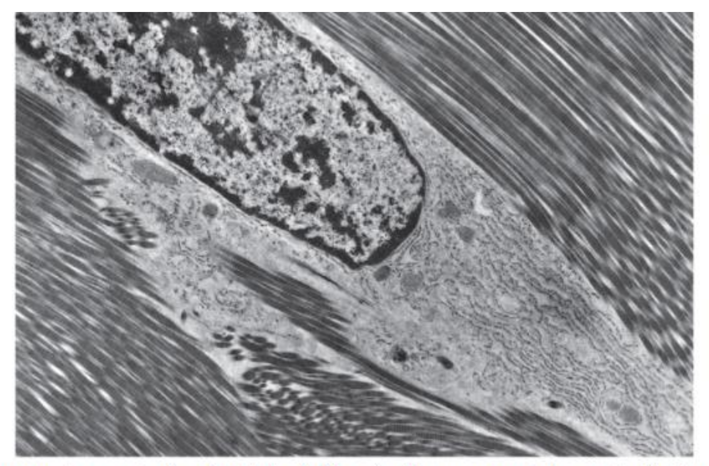


FIG. 6.5 Micrografía electrónica que muestra una parte de un fibroblasto y las fibras de colágeno empaquetadas en el tendón de una rata. Obsérvense la heterocromatina en el núcleo y el retículo endoplasmático rugoso en el citoplasma. También puede observarse un agrupamiento en las fibras de colágeno. (Tomado de Ralphs JR, Benjamin M, Thornett A. Cell and matrix biology of the suprapatellar in the rat: a structural and immunocytochemical study of fibrocartilage in a tendon subject to compression. *Anat Rec.* 1991;231:167-177. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Los **fibroblastos activos** (v. fig. 6.5) residen en estrecha asociación con haces de colágeno de tipo I, donde se encuentran en paralelo al eje largo de las fibras (fig. 6.6). Tales fibroblastos son células fusiformes alargadas con un citoplasma que se tiñe de forma tenue y, con frecuencia, resulta difícil de distinguir del colágeno cuando se tiñe con hematoxilina y eosina. La parte más evidente de la célula es el gran núcleo ovoide, granular, teñido más oscuro, que contiene un nucléolo bien definido. La microscopia electrónica muestra un aparato de Golgi prominente y abundante retículo endoplasmático rugoso (RER), sobre todo cuando la célula está fabricando activamente matriz, como ocurre durante la cicatrización de una herida.

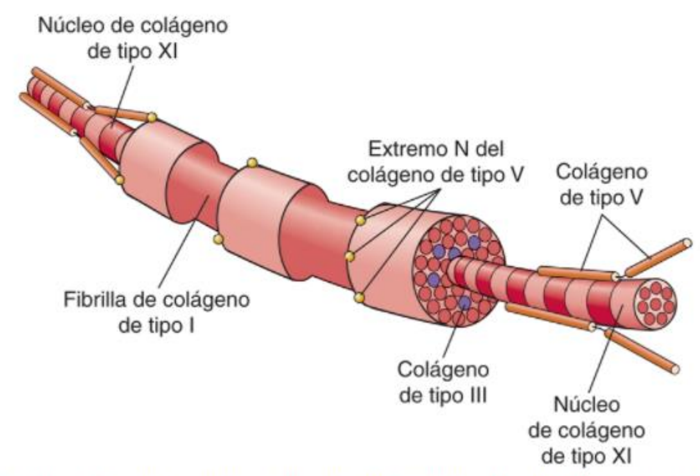


FIG. 6.6 Diagrama esquemático del colágeno de tipo I, que muestra un núcleo de colágeno de tipo XI y de tipo V. La mayor parte del colágeno de tipo I se intercala con fibras de colágeno de tipo II y III.

Los **fibroblastos inactivos** (llamados a veces fibrocitos) son más pequeños y ovoides, y poseen un citoplasma acidófilo. Sus núcleos son más pequeños y alargados, y están teñidos más intensamente. La microscopia electrónica revela cantidades dispersas de RER, pero abundantes ribosomas libres.

Correlaciones clínicas

Aunque se considera que son células fijas en los tejidos conjuntivos, los fibroblastos son capaces de mostrar algo de movimiento. Estas células rara vez sufren división celular, pero pueden hacerlo durante la cicatrización de las heridas y pueden diferenciarse en adipocitos, condrocitos (durante la formación de cartílago fibroso) y osteoblastos (en condiciones patológicas).

Miofibroblastos

Los miofibroblastos son fibroblastos modificados que muestran características similares a las de los fibroblastos y las células musculares lisas.

Desde el punto de vista histológico, los fibroblastos y los **miofibroblastos** no son fácilmente distinguibles mediante microscopia óptica. La microscopia electrónica, sin embargo, revela que los miofibroblastos tienen haces de filamentos de actina y miosina, y cuerpos densos similares a los de las células musculares lisas. Además, el perfil de la superficie del núcleo se asemeja al de una célula muscular lisa. Sin embargo, los miofibroblastos no están rodeados de una lámina externa (lámina basal). Los miofibroblastos, que son modificaciones transitorias de los fibroblastos, son abundantes en zonas de cicatrización de heridas, donde participan en la contracción de la herida.

Pericitos

Los pericitos rodean las células endoteliales de los capilares y vénulas pequeñas y, técnicamente, residen fuera del compartimento del tejido conjuntivo porque poseen su propia lámina basal.

Los **pericitos** (también conocidos como *células perivasculares* y *células adventicias*) proceden de células mesenquimatosas indiferenciadas, y rodean en parte las células endoteliales de los capilares y las vénulas pequeñas (v. fig. 6.4). Estas células están fuera del compartimento del tejido conjuntivo, ya que están rodeadas por su propia lámina basal, la cual suele fusionarse con la de las células endoteliales. Los pericitos poseen algunas características de las células musculares lisas, en el sentido de que contienen actina, miosina y tropomiosina, lo que indica que pueden contraerse. Son células pluripotenciales que, en determinadas condiciones, son capaces de diferenciarse en otras células, como células musculares lisas vasculares, células endoteliales y fibroblastos. Los pericitos son analizados con más detalle en el capítulo 11.

Adipocitos

Los adipocitos son células completamente diferenciadas que participan en la síntesis, almacenamiento y liberación de la grasa.

Las **células grasas,** o **adipocitos,** derivan de células mesenquimatosas indiferenciadas similares a los fibroblastos (fig. 6.7), aunque, bajo ciertas condiciones, pueden originarse a partir de los fibroblastos. Rara vez sufren división celular. Fabrican, almacenan y liberan triglicéridos, y sintetizan y liberan hormonas denominadas ***adipocinas*** (v. el apartado «Tejido adiposo blanco» en este capítulo). Existen dos tipos de adipocitos: 1) aquellos con una sola gota grande de lípidos, llamados ***adipocitos uniloculares,*** que se congregan para formar el **tejido adiposo blanco,** y 2) aquellos con múltiples gotitas pequeñas de lípidos, llamados ***adipocitos multiloculares,*** que se congregan para formar el **tejido adiposo pardo.** La grasa blanca es mucho más abundante que la parda, se distribuye de forma diferente y su fisiología es distinta. A continuación se describen las características histológicas de los propios adipocitos.

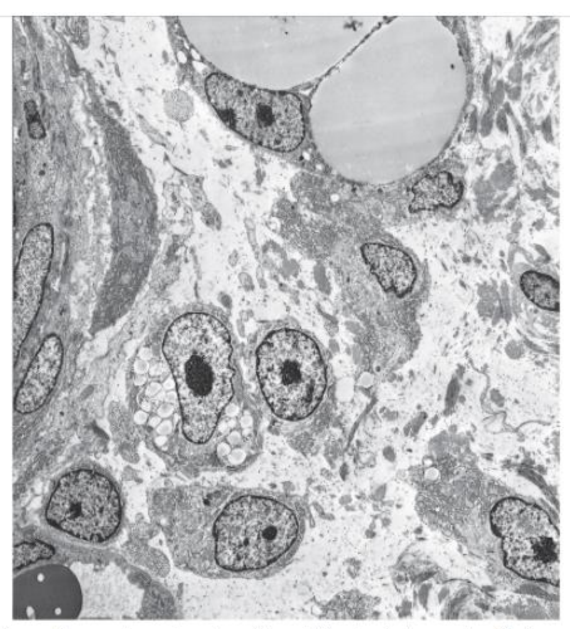


FIG. 6.7 Micrografía electrónica de adipocitos en diversas etapas de maduración en la hipodermis de una rata. Obsérvese el adipocito en la parte superior de la micrografía con su núcleo y su citoplasma desplazado a la periferia por la gotita de grasa. (Tomado de Hausman GJ, Campion DR, Richardson RL, Martin RJ. Adipocyte development in the rat hypodermis. *Am J Anat.* 1981;161:85-100. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Los **adipocitos uniloculares** son células esféricas grandes, de hasta 120 µm de diámetro, que se vuelven poliédricas cuando se acumulan en el tejido adiposo (fig. 6.8). Almacenan grasa en forma de una única gotita, que sigue aumentando de tamaño, de modo que el citoplasma y el núcleo son desplazados a la periferia contra la membrana plasmática; la célula se asemeja a un «anillo de sello» cuando se observan por microscopia óptica. Las micrografías electrónicas revelan un aparato de Golgi pequeño situado junto al núcleo, pocas mitocondrias y escaso RER, pero gran cantidad de ribosomas libres. Además, los adipocitos tienen su propia lámina basal. La microscopia electrónica evidencia que la gota de grasa no está envuelta por una membrana típica, aunque resulte aparente en micrografías ópticas. La membrana plasmática de los adipocitos contiene receptores para glucocorticoides, la hormona del crecimiento, la insulina y la noradrenalina, los cuales regulan el transporte de ácidos grasos libres, glicerol y triglicéridos dentro y fuera de la célula. Sobre la superficie de la membrana plasmática se han observado pequeñas vesículas pinocíticas cuya función no está clara. Durante el ayuno, la superficie celular se vuelve irregular y presenta proyecciones similares a pseudópodos. Las células grasas uniloculares se encuentran por todo el cuerpo, en el tejido conjuntivo laxo y se concentran a lo largo de los vasos sanguíneos. También pueden acumularse formando masas, generando el tejido adiposo blanco.

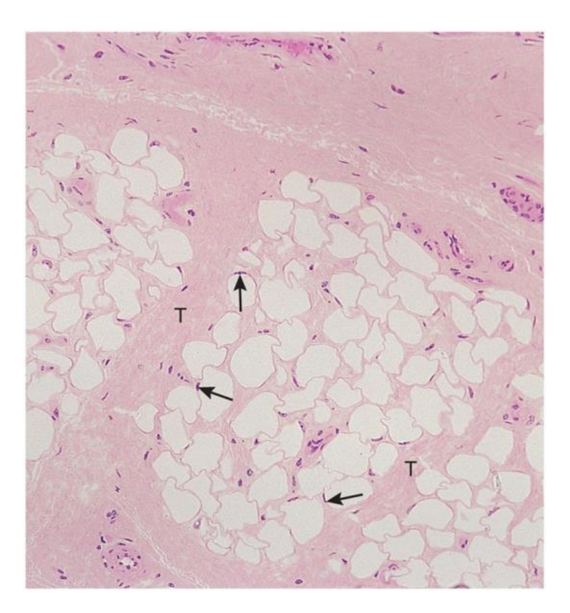


FIG. 6.8 Micrografía óptica del tejido adiposo blanco de la hipodermis de un mono (×132). El lípido fue extraído durante el procesamiento del tejido. Obsérvese cómo el citoplasma y los núcleos *(flechas)* están desplazados hacia la periferia. Los tabiques (T) dividen la grasa en lóbulos.

Los **adipocitos multiloculares** son más pequeños y poligonales que los adipocitos blancos. Almacenan lípidos en varias gotitas pequeñas; por lo tanto, sus núcleos esféricos no están apretados contra la membrana plasmática. Además, albergan más mitocondrias y retículo endoplasmático liso (REL), pero contienen menos ribosomas libres que los adipocitos uniloculares (fig. 6.9). Estas células generan calor al desacoplar la oxidación de la fosforilación.

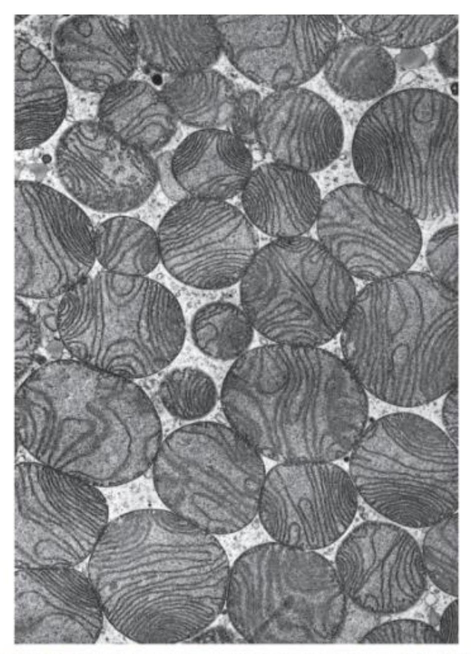


FIG. 6.9 Adipocitos multiloculares (grasa parda) en el murciélago (×11.000). Obsérvense las numerosas mitocondrias dispersas por toda la célula. (Tomado de Fawcett DW. *An Atlas of Fine Structure. The Cell*. Philadelphia: WB Saunders; 1966.)

Los **adipocitos beige** (o adipocitos *brite*) son un tipo de adipocitos multiloculares presentes entre los adipocitos uniloculares de la región inguinal; actúan en la génesis de calor y en el almacenamiento de lípidos.

Mastocitos

Los mastocitos surgen a partir de las células madre de la médula ósea y participan en el proceso inflamatorio y en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Los **mastocitos,** que se cuentan entre las células fijas más grandes del tejido conjuntivo, tienen un diámetro de 20 a 30 µm. Son ovoides y poseen un núcleo esférico central (figs. 6.10 y 6.11). A diferencia de los tres tipos de células fijas ya analizadas, los mastocitos probablemente proceden de precursores en la médula ósea (v. fig. 6.1).

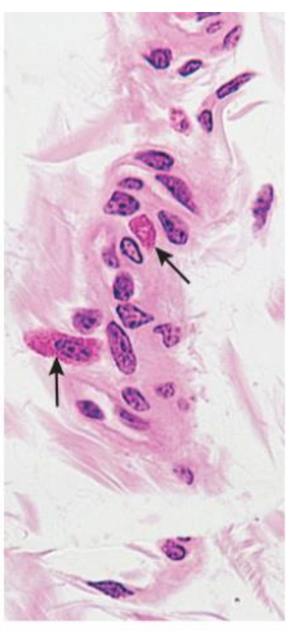


FIG. 6.10 Micrografía óptica de mastocitos *(flechas)* en el tejido conjuntivo de un mono (×540). Los gránulos del interior de los mastocitos contienen histamina y otras sustancias biológicas preformadas.

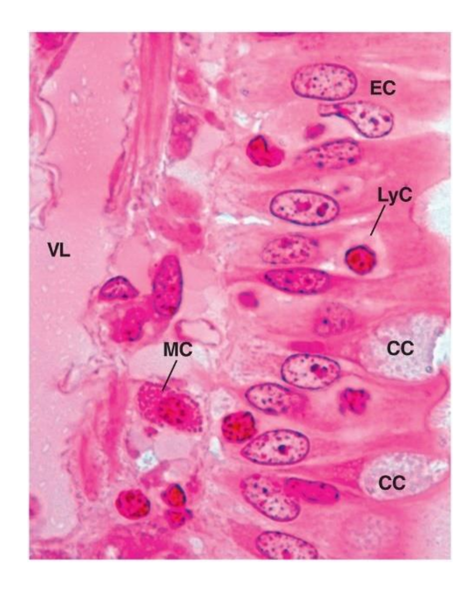


FIG. 6.11 Micrografía óptica a gran aumento del duodeno de mono que muestra un mastocito (MC), cuyo núcleo central y su gran número de gránulos albergan mediadores primarios. El epitelio cilíndrico simple (EC) tiene linfocitos (LyC) que migran a su través. Obsérvese la teca expandida de las células caliciformes (CC), así como el vaso linfático (VL) profundo al epitelio (×1.325).

Los estudios con microscopia electrónica muestran la presencia de numerosos gránulos de diferentes tamaños (0,3-0,8 μm de diámetro) en su citoplasma (fig. 6.12), así como pocas mitocondrias, escaso RER y un aparato de Golgi relativamente pequeño.

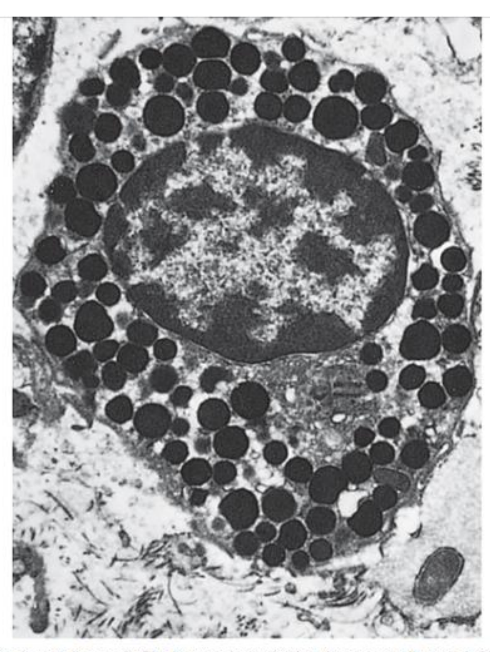


FIG. 6.12 Micrografía electrónica de un mastocito de rata (×5.500). Obsérvense los gránulos densos que llenan el citoplasma. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Los gránulos de los mastocitos contienen diversas sustancias farmacológicas como **heparina, histamina** (o **condroitina-sulfatos**), **proteasas neutras** (triptasa, quimasa y carboxipeptidasas), **arilsulfatasa** (así como otras enzimas, como β-glucuronidasa, cininogenasa, peroxidasa y superóxido-dismutasa), **factor quimiotáctico de eosinófilos** (**ECF,** *eosinophil chemotactic factor*) y **factor quimiotáctico de neutrófilos** (**NCF,** *neutrophil chemotactic factor*). Puesto que estas sustancias están presentes en los gránulos, se denominan ***mediadores primarios*** (o ***mediadores preformados***). Los mastocitos también sintetizan una serie de sustancias farmacológicas *en función de las necesidades* que se conocen como ***mediadores secundarios*** (o ***mediadores de nueva síntesis***). Algunos se fabrican a partir de precursores del ácido araquidónico localizado en la membrana y son **leucotrienos** (**C_4**, **D_4** y **E_4**), **tromboxanos** (**TXA_2** y **TXB_2**) y **prostaglandinas** (PGD_2). Otros *no derivan* de precursores del ácido araquidónico, como el **factor activador de plaquetas** (**PAF,** *platelet-activating factor*), las **bradicininas,** las **interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6)** y el **factor de necrosis tumoral α** (**TNF-α,** *tumor necrosis factor-alpha*). Estas sustancias farmacológicas, bien primarias o secundarias, participan en el sistema inmunitario mediante la iniciación de una **respuesta inflamatoria** (v. más adelante).

Desarrollo y distribución de los mastocitos

Los basófilos y los mastocitos comparten algunas características, pero son células distintas y tienen precursores diferentes (v. fig. 6.1). Los mastocitos tienen una vida útil de unos pocos meses y, en ocasiones, experimentan división celular. Hay dos tipos de mastocitos: los que se concentran a lo largo de los pequeños vasos sanguíneos, que se denominan ***mastocitos del tejido conjuntivo,*** y aquellos que están presentes en el tejido conjuntivo subepitelial de los sistemas respiratorio y digestivo, que se denominan ***mastocitos mucosos.*** Los mastocitos del tejido conjuntivo contienen en sus gránulos el glicosaminoglicano (GAG) sulfatado heparina, mientras que los que se encuentran en la mucosa del tubo digestivo contienen el GAG condroitina-sulfato. Los GAG se tiñen metacromáticamente con azul de toluidina (es decir, el azul de toluidina tiñe los gránulos de color púrpura), un rasgo característico de los mastocitos.

Correlaciones clínicas

El sistema nervioso central está desprovisto de mastocitos, probablemente para prevenir el edema cerebral y medular.

Los mastocitos mucosos liberan histamina y facilitan la activación de células parietales del estómago para producir ácido clorhídrico.

Activación y desgranulación de los mastocitos

Los mastocitos poseen receptores Fc de superficie celular de alta afinidad **(FcεRI)** para la inmunoglobulina E (IgE). Estas células participan en el sistema inmunitario, iniciando una respuesta inflamatoria conocida como ***reacción de hipersensibilidad inmediata*** (cuya forma sistémica, conocida como ***reacción anafiláctica,*** puede tener consecuencias mortales). Normalmente, esta respuesta es inducida por moléculas extrañas (antígenos), como el veneno de abeja, el polen y ciertos fármacos, y se desarrolla de la siguiente manera:

1. La primera exposición a cualquiera de estos antígenos provoca la formación de anticuerpos IgE por parte de las células plasmáticas. La IgE se une a los receptores FcεRI del plasmalema de los mastocitos, **sensibilizando** de este modo a estas células.
2. Tras una posterior exposición al *mismo* antígeno, este se une a la IgE en la superficie del mastocito, induciendo el entrecruzamiento de los anticuerpos IgE unidos al antígeno y la agrupación de los receptores (fig. 6.13).
3. El entrecruzamiento y la agrupación activan **factores de acoplamiento de receptores** unidos a la membrana, lo que a su vez inicia al menos dos procesos independientes, la liberación de **mediadores primarios** de los gránulos y la síntesis y liberación de los **mediadores secundarios** (tabla 6.1).
4. Los mediadores primarios y secundarios liberados por los mastocitos durante las reacciones de hipersensibilidad inmediata inician la respuesta inflamatoria, activan el sistema de defensa del organismo mediante la atracción de leucocitos al lugar de la inflamación y modulan el grado de inflamación (v. fig. 6.13).

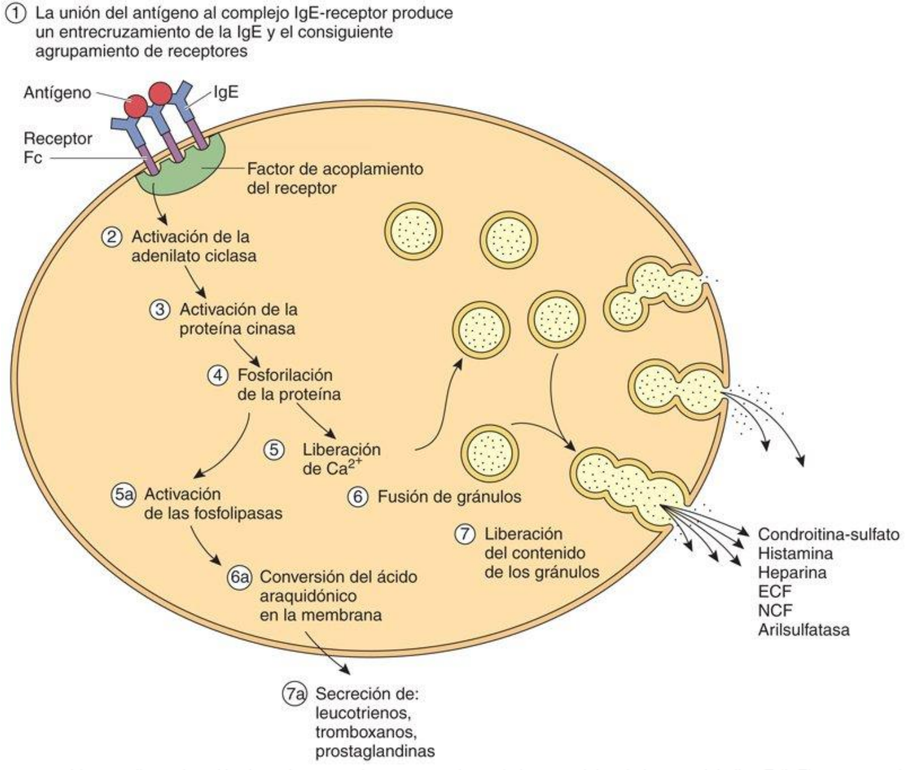


FIG. 6.13 Diagrama esquemático que ilustra la unión de antígenos y el entrecruzamiento de los complejos de inmunoglobulina E (IgE)-receptor sobre la membrana plasmática del mastocito. Ello desencadena una cascada de reacciones que, finalmente, ocasiona la síntesis y liberación de leucotrienos y prostaglandinas, así como su desgranulación, con lo que se liberan histamina, heparina, factor quimiotáctico de eosinófilos (ECF) y factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF).

Tabla 6.1

Principales mediadores primarios y secundarios liberados por los mastocitos

Sustancia	Tipo de mediador	Fuente	Acción
Histamina	Primario	Gránulo	Aumenta la permeabilidad vascular; vasodilatación; contrae el músculo liso de los bronquios; aumenta la producción de moco
Heparina	Primario	Gránulo (de mastocitos)	Anticoagulante; se une a la histamina y la inactiva
Condroitina-sulfato	Primario	Gránulo (de mastocitos mucosos)	Se une a la histamina y la inactiva
Arilsulfatasa	Primario	Gránulo	Inactiva el leucotrieno C_4 y limita así la respuesta inflamatoria
Proteasas neutras	Primario	Gránulo	Escisión de proteínas para activar el complemento (especialmente C3a); aumenta la respuesta inflamatoria
Factor quimiotáctico de eosinófilos	Primario	Gránulo	Atrae eosinófilos al lugar de la inflamación
Factor quimiotáctico de neutrófilos	Primario	Gránulo	Atrae neutrófilos al lugar de la inflamación
Leucotrienos C_4, D_4 y E_4	Secundario	Lípidos de membrana	Vasodilatadores; aumenta la permeabilidad vascular; contrae el músculo liso bronquial
Prostaglandina D_2	Secundario	Lípidos de membrana	Provoca contracción del músculo liso bronquial; aumenta la secreción de moco; vasoconstricción
Tromboxano A_2	Secundario	Lípidos de membrana	Provoca agregación plaquetaria; vasoconstricción
Bradicininas	Secundario	Formadas por la actividad de enzimas ubicadas en los gránulos	Provocan permeabilidad vascular y son responsables de la sensación de dolor
Factor activador de plaquetas	Secundario	Activado por la fosfolipasa A_2	Atrae neutrófilos y eosinófilos; provoca permeabilidad vascular y contracción del músculo liso bronquial

Secuencia de acontecimientos en la respuesta inflamatoria

1. La **histamina** dilata y aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos cercanos. También provoca broncoespasmo e incrementa la producción de moco en las vías respiratorias.
2. Los componentes del complemento que escaparon de los vasos sanguíneos son escindidos por **proteasas neutras** para formar más sustancias inflamatorias.
3. El **ECF** atrae eosinófilos al lugar de la inflamación. Estas células fagocitan los complejos antígeno-anticuerpo, destruyen todos los parásitos presentes y limitan la respuesta inflamatoria.
4. El **NCF** atrae neutrófilos al lugar de la inflamación. Estas células fagocitan y eliminan microorganismos, si se hallan presentes.
5. Los **leucotrienos C_4, D_4** y **E_4** incrementan la permeabilidad vascular y provocan broncoespasmos. Son varios miles de veces más potentes que la histamina en sus efectos vasoactivos.
6. La **prostaglandina D_2** provoca broncoespasmo y aumenta la secreción de moco por la mucosa bronquial.
7. El **PAF** produce mayor permeabilidad vascular.
8. El **tromboxano A_2** es un potente mediador de la agregación plaquetaria y también provoca vasoconstricción. Se transforma rápidamente en **tromboxano B_2**, su forma inactiva.
9. La **bradicinina** es un potente vasodilatador que ocasiona permeabilidad vascular. También es responsable del dolor.

Macrófagos

Los macrófagos pertenecen al sistema fagocítico mononuclear y se subdividen en dos grupos de células: fagocitos y células presentadoras de antígenos.

Correlaciones clínicas

1. Las personas que padecen crisis de **rinitis alérgica** (originariamente denominada crisis del heno) experimentan los efectos de la **histamina** liberada por los mastocitos de la mucosa nasal, que produce edema localizado por aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos pequeños. La tumefacción de la mucosa ocasiona una sensación de «congestión» y dificulta la respiración.
2. Las personas que experimentan crisis de **asma** tienen dificultad para respirar como consecuencia del broncoespasmo provocado por los **leucotrienos** liberados en los pulmones.
3. Dado que la desgranulación de los mastocitos suele ser un fenómeno localizado, la típica respuesta inflamatoria es leve y específica de lugar. Sin embargo, también existe riesgo para las **personas con alergia amplificada** que pueden experimentar una reacción de hipersensibilidad inmediata sistémica y grave **(anafilaxia sistémica)** tras una exposición secundaria a un alérgeno (como picaduras de insectos, antibióticos u otros antígenos). Esta reacción **(shock anafiláctico)** puede ocurrir en cuestión de segundos o pocos minutos y puede manifestarse con disnea, disminución de la presión arterial y los síntomas propios del shock, lo que puede ocasionar la muerte (en cuestión de pocas horas) si no se trata rápidamente. Las personas susceptibles de esta enfermedad a menudo llevan una pulsera de emergencia médica que informa a la primera persona que presta la asistencia de que precisa atención médica inmediata y suelen llevar un dispositivo de inyección de adrenalina para autoinyectarse una cantidad predeterminada y así detener la reacción anafiláctica.
4. La **mastocitosis** es una enfermedad poco frecuente en la que el paciente tiene demasiados mastocitos. La forma más habitual de esta enfermedad es un trastorno cutáneo conocido como urticaria pigmentosa, un proceso limitado a la piel de los recién nacidos que se manifiesta, tras una irritación, como habones o una discromía en manchas de color pardo rojizo de la piel. Esta enfermedad se produce por una mutación puntual autosómica que altera una proteína transmembrana sobre los precursores de los mastocitos, que se vuelven hipersensibles a la quimiocina, conocida como factor de crecimiento de mastocitos. La hipersensibilidad a esta quimiocina incrementa en gran medida la capacidad proliferativa de estas células, lo que da lugar a un aumento del número de mastocitos en la dermis.

Como se señaló anteriormente, algunos macrófagos se comportan como células fijas y otros como células transitorias. Dado que los macrófagos son activos fagocitos, participan en la eliminación de los desechos celulares y en la protección del organismo frente a invasores extraños.

Los **macrófagos** tienen una forma irregular y un diámetro aproximado de 10 a 30 μm (fig. 6.14). Se presentan de diversas formas, desde proyecciones digitiformes cortas y romas a otras con aspecto digitiforme desde su superficie, mientras que los macrófagos que son móviles o que están en fase de fagocitosis activa de materia particulada tienen pliegues y arrugas de sus membranas plasmáticas. El citoplasma de los macrófagos es basófilo, con muchas vacuolas pequeñas y gránulos densos pequeños. Sus núcleos excéntricos son pequeños, con forma de riñón y normalmente desprovistos de nucléolos. Los estudios con microscopia electrónica muestran un aparato de Golgi bien desarrollado, un RER prominente y abundantes lisosomas. A medida que los macrófagos jóvenes maduran, aumentan de tamaño y también en su población de orgánulos.

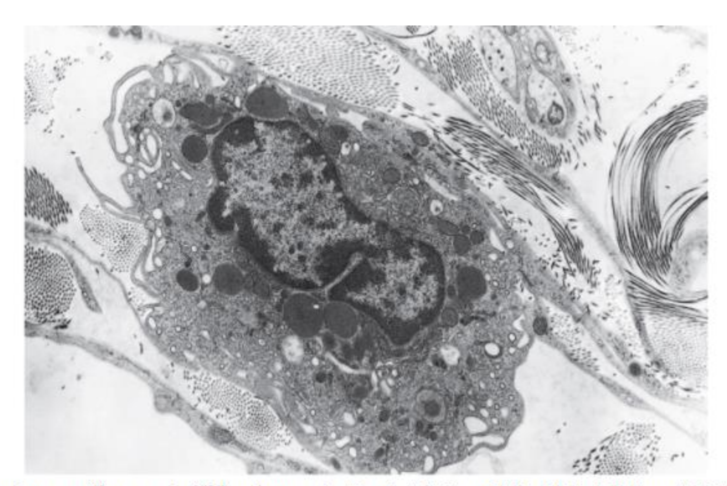


FIG. 6.14 Micrografía electrónica de un macrófago en el epidídimo de una rata. (Tomado de Flickinger CJ, Herr CJ, Sisak JR, Howards SS. Ultrastructure of epididymal interstitial reactions following vasectomy and vasovasostomy. *Anat Rec.* 1993;235:61-73. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Desarrollo y distribución de los macrófagos

Los macrófagos viven por término medio unos 2 meses y derivan de los **monocitos** del **sistema fagocítico mononuclear** (tabla 6.2), cuyos miembros se originan a partir de una célula madre común en la médula ósea, poseen lisosomas, son capaces de desarrollar fagocitosis y muestran receptores FcεRI y del complemento.

Tabla 6.2

Células del sistema fagocítico mononuclear

Células	Clasificación	Localización	Función
Macrófagos	Transitorias y fijas	Tejido conjuntivo propio, ganglios linfáticos, bazo	Fagocitosis, presentación de antígenos, fabricación y liberación de citocinas y sustancias inflamatorias, participación en reacciones inmunitarias
Células gigantes de cuerpos extraños	Transitorias	Tejido conjuntivo propio	Los macrófagos pueden fusionarse entre sí para formar células gigantes para fagocitar materia particulada grande
Células del polvo	Transitorias	Alveolos del pulmón	Fagocitosis de materia particulada inhalada; captación de surfactante; actúan como sustancias antiinflamatorias
Células de Langerhans	Fijas	Estrato espinoso de la piel	Fagocitan y procesan antígenos que entran en la epidermis y presentan los epítopos a los linfocitos T en los ganglios linfáticos
Células de Kupffer	Fijas	Sinusoides del hígado	Fagocitan materia particulada, especialmente eritrocitos muertos
Monocitos	Errantes	Torrente sanguíneo	Abandonan el sistema vascular para diferenciarse a macrófagos
Osteoclastos	Fijas	Hueso	Reabsorben hueso descalcificando y fagocitando la matriz ósea
Microglía	Fijas	Sistema nervioso central (SNC)	Fagocitan restos y estructuras dañadas en el SNC; presentan epítopos a los linfocitos T; también destruyen sinapsis innecesarias

A los macrófagos situados en determinadas regiones del cuerpo se les dio nombres específicos antes de que se supiera su origen. Así, las **células de Kupffer** del hígado (fig. 6.15); las **células de polvo** del pulmón; las **células de Langerhans** de la piel; los **monocitos** de la sangre; los **macrófagos** del tejido conjuntivo, bazo, ganglios linfáticos, timo y médula ósea; los **osteoclastos** del hueso, y la **microglía** del cerebro son miembros del sistema fagocítico mononuclear y poseen morfologías y funciones similares. En una situación de inflamación crónica, los macrófagos se congregan, se agrandan enormemente y se convierten en **células epitelioides** poligonales. Cuando las partículas que deben eliminarse son excesivamente grandes, los macrófagos pueden fusionarse para formar un macrófago multinucleado gigante, conocido como **célula gigante de cuerpo extraño.**

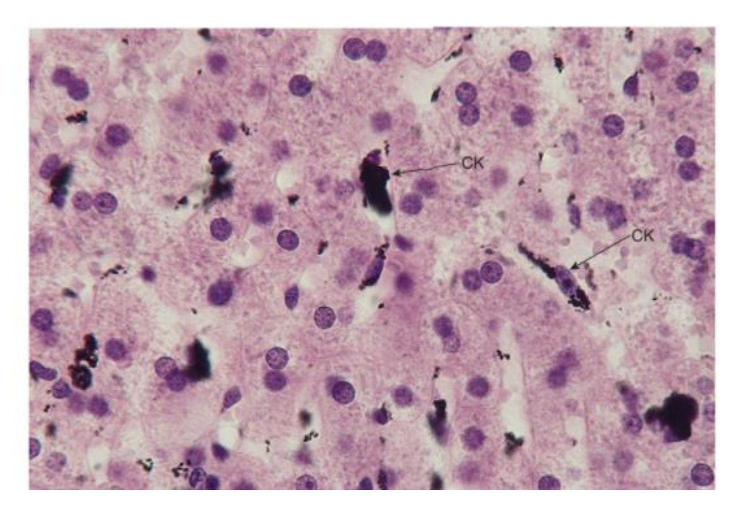


FIG. 6.15 Micrografía óptica del hígado de un animal al que se ha inyectado tinta china que muestra la presencia de células conocidas como células de Kupffer (CK), que preferentemente fagocitan la tinta (×540).

A los macrófagos que residen en los tejidos conjuntivos se les denominó anteriormente ***macrófagos fijos,*** y a los que se desarrollaron como consecuencia de un estímulo exógeno y migraron al sitio en particular, ***macrófagos libres.*** Estos nombres han sido sustituidos por términos más descriptivos ***macrófagos residentes*** y ***macrófagos activados,*** respectivamente.

Función de los macrófagos

Los macrófagos fagocitan sustancias extrañas y células dañadas y envejecidas, así como desechos celulares; también ayudan en la iniciación de la respuesta inmunitaria.

Los macrófagos fagocitan células viejas, dañadas y muertas, desechos celulares y sustancias extrañas (incluyendo microorganismos) y digieren el material fagocitado a través de su sistema endolisosomal (v. cap. 2). Durante la respuesta inmunitaria, las citocinas liberadas por los linfocitos activan los macrófagos, lo que aumenta su actividad fagocítica. Los **macrófagos activados** varían considerablemente en su forma, poseen microvellosidades y lamelipodios, y muestran más desplazamiento en comparación con los macrófagos inactivados. Los macrófagos también fagocitan proteínas extrañas y las escinden en secuencias de péptidos cortas, conocidas como *epítopos,* uniendo estos epítopos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (de tipo I [MHC-I, *major histocompatibility complex I*] o de tipo II [MHC-II]) y resituándolas en su membrana plasmática, presentando de este modo el complejo epítopo-MHC a los linfocitos T. Por dicho motivo también se conocen como células presentadoras de antígenos (para obtener una descripción más completa de este proceso, v. cap. 12).

Células transitorias del tejido conjuntivo

Las células transitorias del tejido conjuntivo derivan de precursores en la médula ósea (v. fig. 6.1) y se analizan con más detalle en otros capítulos.

Células plasmáticas

Las células plasmáticas proceden de los linfocitos B y fabrican anticuerpos.

Las **células plasmáticas,** que derivan de los linfocitos B que han interactuado con el antígeno, producen y secretan anticuerpos, y son responsables de la **inmunidad mediada por anticuerpos.** Estos procesos se analizan en capítulos posteriores (v. caps. 10 y 12). Estas células grandes y ovoides tienen una vida útil relativamente corta, de menos de 3 semanas. Miden aproximadamente 20 µm de diámetro y tienen un núcleo esférico colocado de forma excéntrica, que muestra hemocromatina que irradia desde el centro, lo que le da un aspecto característico de «carátula de reloj» o «rueda de carro» bajo el microscopio óptico. Pegada al núcleo hay una zona clara ocupada por el complejo de Golgi (figs. 6.16 y 6.17).

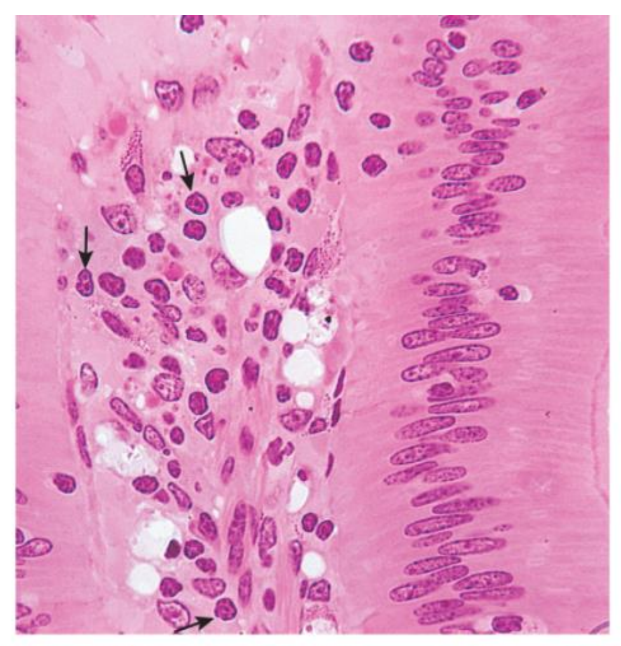


FIG. 6.16 Micrografía óptica de células plasmáticas en la lámina propia del yeyuno de un mono (×540). Obsérvense el núcleo con aspecto de «rueda de carro» *(flechas)* y la zona perinuclear clara.

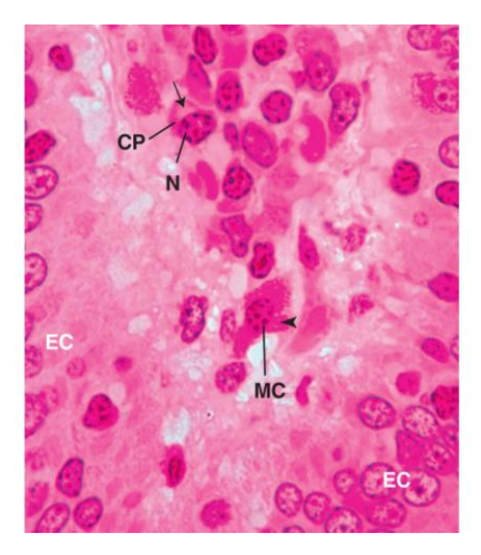


FIG. 6.17 Esta micrografía de gran aumento de la mucosa de duodeno de mono muestra células epiteliales cilíndricas (EC) simples que revisten el órgano. La lámina propia, un tejido conjuntivo laxo, presenta la presencia de células plasmáticas (CP) reconocibles por el núcleo con «carátula de reloj» (N) y la zona de Golgi clara *(flecha)* cerca del núcleo. También se observa un mastocito (MC), mostrando sus numerosos gránulos *(punta de flecha)* (×1.325).

Al microscopio electrónico muestran un RER bien desarrollado con cisternas estrechamente espaciadas, unas pocas mitocondrias, un gran aparato de Golgi junto al núcleo y un par de centríolos localizados también en la proximidad (figs. 6.18 y 6.19).

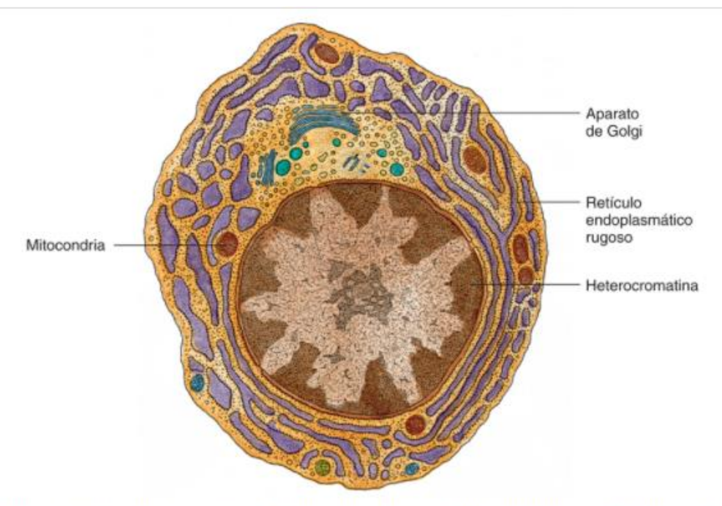


FIG. 6.18 Esquema de una célula plasmática a partir de una micrografía electrónica. La disposición de la heterocromatina le confiere al núcleo su aspecto de «carátula de reloj». (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: an Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

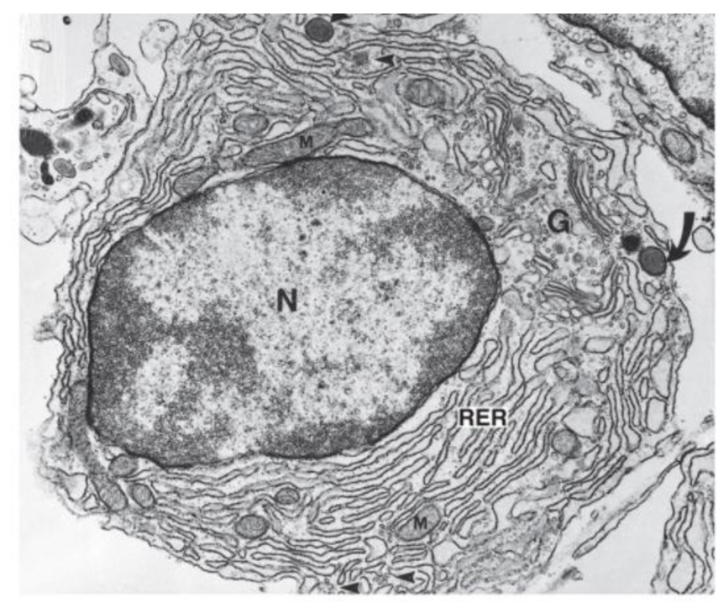


FIG. 6.19 Micrografía electrónica de una célula plasmática de la lámina propia del duodeno de una rata que muestra abundante retículo endoplasmático rugoso (RER) y un aparato de Golgi prominente (×10.300). Las *puntas de flecha* representan pequeñas vesículas; las *flechas* representan gránulos densos. *G*, aparato de Golgi; *M*, mitocondrias; *N*, núcleo. (Tomado de Rambourg A, Clermont Y, Hermo L, Chretien M. Formation of secretion granules in the Golgi apparatus of plasma cells in the rat. *Am J Anat.* 1988;184:52-61. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Leucocitos

Los leucocitos salen del torrente sanguíneo durante la inflamación, la invasión por elementos extraños y las respuestas inmunitarias para realizar diversas funciones.

Los **leucocitos** son glóbulos blancos (monocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y linfocitos) que circulan en el torrente sanguíneo. Sin embargo, con frecuencia migran a través de las paredes de vénulas pequeñas y capilares para entrar en los tejidos conjuntivos, especialmente durante la inflamación, donde llevan a cabo sus diversas funciones.

Los **monocitos,** una vez en el tejido conjuntivo propio, se diferencian a macrófagos. Los **neutrófilos** fagocitan y digieren bacterias en áreas de inflamación aguda, formando **pus,** una acumulación de neutrófilos muertos, líquido extracelular y desechos. Los **eosinófilos** combaten a los parásitos mediante la liberación de citotoxinas. También son atraídos a los sitios de inflamación alérgica, donde regulan la reacción alérgica y fagocitan los complejos antígeno-anticuerpo. Los **basófilos** son similares a los mastocitos por el hecho de que liberan sustancias biológicas preformadas y recién sintetizadas que inician, mantienen y controlan el proceso inflamatorio. Los **linfocitos** (linfocitos T, linfocitos B, linfocitos citolíticos naturales) se acoplan a los sitios de inflamación crónica; también se congregan en los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos y el bazo. En el capítulo 10 se describen los leucocitos con más detalle y en el capítulo 12 se analizan los macrófagos y los linfocitos en su papel como células inmunitarias.

Clasificación del tejido conjuntivo

El tejido conjuntivo se clasifica en tejido conjuntivo propiamente dicho, el principal tema de este capítulo, y tejidos conjuntivos especializados: cartílago, hueso y sangre. La tercera categoría reconocida de tejido conjuntivo es el **tejido conjuntivo embrionario.** En el cuadro 6.1 se resumen las principales clases de tejido conjuntivo y sus subclases.

Cuadro 6.1 Clasificación de los tejidos conjuntivos

A. Tejidos conjuntivos embrionarios

1. Tejido conjuntivo mesenquimatoso
2. Tejido conjuntivo mucoso

B. Tejido conjuntivo propiamente dicho

1. Tejido conjuntivo laxo (areolar)
2. Tejido conjuntivo denso

    a. Tejido conjuntivo denso irregular
    b. Tejido conjuntivo denso regular

        • Colagenoso
        • Elástico

3. Tejido reticular
4. Tejido adiposo

C. Tejido conjuntivo especializado

1. Cartílago
2. Hueso
3. Sangre

Tejido conjuntivo embrionario

El tejido conjuntivo embrionario abarca tanto el tejido mesenquimatoso como el tejido mucoso.

El **tejido conjuntivo mesenquimatoso** (fig. 6.20) está presente solo en el embrión y se compone de células mesenquimatosas inmersas en una sustancia fundamental amorfa similar a un gel que contiene fibras reticulares dispersas. Las **células mesenquimatosas** poseen un núcleo oval con una red fina de cromatina y nucléolos prominentes. El citoplasma es escaso, con una tinción tenue, y extiende pequeñas prolongaciones en varias direcciones. En las células mesenquimatosas se observan, con frecuencia, figuras mitóticas, porque dan lugar a la mayoría de las células del tejido conjuntivo laxo. En general se cree que la mayoría de las células mesenquimatosas, si no todas, una vez dispersas por todo el embrión, se agotan y no existen como tales en el adulto, excepto en la pulpa de los dientes. En los adultos, sin embargo, los pericitos pluripotenciales, que residen a lo largo de los capilares, pueden diferenciarse en otras células del tejido conjuntivo.

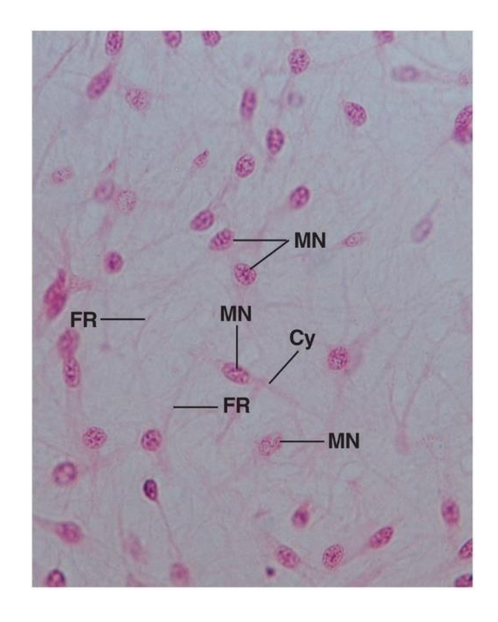


FIG. 6.20 Micrografía óptica de tejido conjuntivo mesenquimatoso que muestra los núcleos ovales, situados centralmente (MN) y el citoplasma claro fusiforme (Cy) de las células mesenquimatosas. La matriz está compuesta de sustancia fundamental gelatinosa enriquecida con fibras reticulares finas (FR) (×270).

El **tejido mucoso** (fig. 6.21) es un tejido conjuntivo laxo, amorfo, que presenta una matriz gelatinosa compuesta principalmente de ácido hialurónico y escasamente poblada con fibras de colágeno de tipos I y III y fibroblastos. Este tejido, también conocido como ***gelatina de Wharton,*** se encuentra solo en el cordón umbilical y en el tejido conjuntivo subdérmico de los embriones.

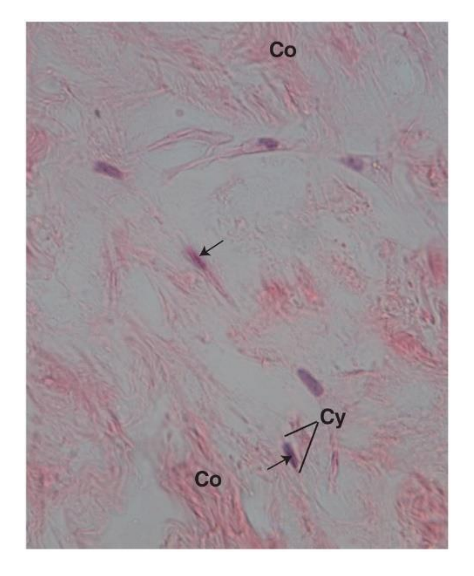


FIG. 6.21 Micrografía óptica de tejido conjuntivo mucoso que muestra los núcleos *(flechas)* de los fibroblastos. Aunque el citoplasma (Cy) de estas células se confunde a veces con la matriz circundante, en ocasiones puede observarse. Los haces de las fibras de colágeno de tipo II y III (Co) son claramente evidentes. Los espacios vacíos que ocupan gran parte de la micrografía estaban ocupados de sustancia fundamental que se disolvió durante la preparación (×270).

Tejido conjuntivo propiamente dicho

Los cuatro tipos reconocidos de tejido conjuntivo propiamente dicho (**tejidos conjuntivos laxo, denso** y **reticular,** y **tejido adiposo**) difieren en su histología, ubicación y funciones.

Tejido conjuntivo laxo (areolar)

El tejido conjuntivo laxo (areolar) se compone de una disposición laxa de fibras y de células dispersas integradas en una sustancia fundamental de tipo gel.

El **tejido conjuntivo laxo,** también conocido como ***tejido conjuntivo areolar*** (v. figs. 6.2 y 6.3), se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, más específicamente justo por debajo de la piel y del revestimiento mesotelial de las cavidades corporales internas. Se asocia con la adventicia de los vasos sanguíneos y rodea el parénquima de las glándulas; el tejido conjuntivo laxo de las membranas mucosas (como en el tubo digestivo) se denomina ***lámina propia.***

Este tejido posee una cantidad abundante de **sustancia fundamental** que alberga **fibras de colágeno, reticulares y elásticas** trenzadas laxamente y rodeando células del tejido conjuntivo fijo: **fibroblastos, adipocitos, macrófagos** y **mastocitos,** así como algunas **células indiferenciadas.** Atravesando este tejido conjuntivo laxo hay pequeñas fibras nerviosas, así como vasos sanguíneos.

Dado que este tejido se encuentra inmediatamente por debajo de los epitelios del tubo digestivo y de las vías respiratorias, es aquí donde el cuerpo se enfrenta inicialmente a los antígenos, bacterias y otros invasores extraños. Por tanto, el tejido conjuntivo laxo contiene muchas células transitorias responsables de la inflamación, las reacciones alérgicas y la respuesta inmunitaria. Estas células, que originalmente circulan en el torrente sanguíneo, salen de los vasos sanguíneos en respuesta a un estímulo inflamatorio. Las sustancias biológicas liberadas por los mastocitos aumentan la permeabilidad de los pequeños vasos, de forma que el exceso de plasma entra en los espacios del tejido conjuntivo laxo, haciendo que se hinche.

Correlaciones clínicas

1. En condiciones normales, el líquido extracelular regresa a los capilares sanguíneos o entra en los vasos linfáticos para ser devuelto a la sangre. Sin embargo, una respuesta inflamatoria potente y prolongada produce acumulación del exceso de líquido tisular dentro del tejido conjuntivo laxo más allá del que puede devolverse a través de los capilares y los vasos linfáticos. Esto ocasiona una notable hinchazón o edema en la zona afectada. El edema puede producirse por una excesiva liberación de histamina y leucotrienos C_4 y D_4, que aumentan la permeabilidad capilar, así como por la obstrucción de los vasos venosos o linfáticos.
2. A diferencia de los carcinomas que tienen origen epitelial, los **sarcomas** son cánceres que se originan a partir de derivados de células mesenquimatosas. Por tanto, los sarcomas abarcan tumores del hueso u osteosarcomas, tumores del músculo, como leiomiosarcomas y rabdomiosarcomas, tumores del cartílago o condrosarcomas, tumores de los adipocitos o liposarcomas, tumores de los tejidos conjuntivos fibrosos o fibrosarcomas, así como tumores de las células endoteliales de los vasos sanguíneos o angiosarcomas.

Tejido conjuntivo denso

El tejido conjuntivo denso contiene mayor cantidad de fibras y menor número de células que el tejido conjuntivo laxo.

El **tejido conjuntivo denso** contiene la mayoría de componentes que se encuentran en el tejido conjuntivo laxo, salvo que tiene muchas más fibras y menos células. La orientación y la disposición de los haces de fibras de colágeno en este tejido lo hacen resistente a la tensión. Cuando los haces de fibras de colágeno están dispuestos al azar, el tejido se denomina ***tejido conjuntivo denso irregular.*** Cuando los haces de fibras de colágeno están dispuestos de forma paralela u organizada, el tejido se denomina ***tejido conjuntivo denso regular,*** que se subdivide en los tipos **colagenoso** y **elástico.**

El **tejido conjuntivo denso irregular** contiene mayoritariamente gruesas fibras de colágeno entretejidas en una malla que resiste la tensión en todas las direcciones (fig. 6.22). Los haces de colágeno están tan compactados que ello limita el espacio para la sustancia fundamental y las células. A menudo, finas redes de fibras elásticas se encuentran esparcidas entre los haces de colágeno. Los fibroblastos, las células más abundantes de este tejido, están situados en los intersticios entre haces de colágeno. El tejido conjuntivo denso irregular forma la dermis de la piel, la vaina de los nervios y las cápsulas del bazo, los testículos, el ovario, el riñón y los ganglios linfáticos.

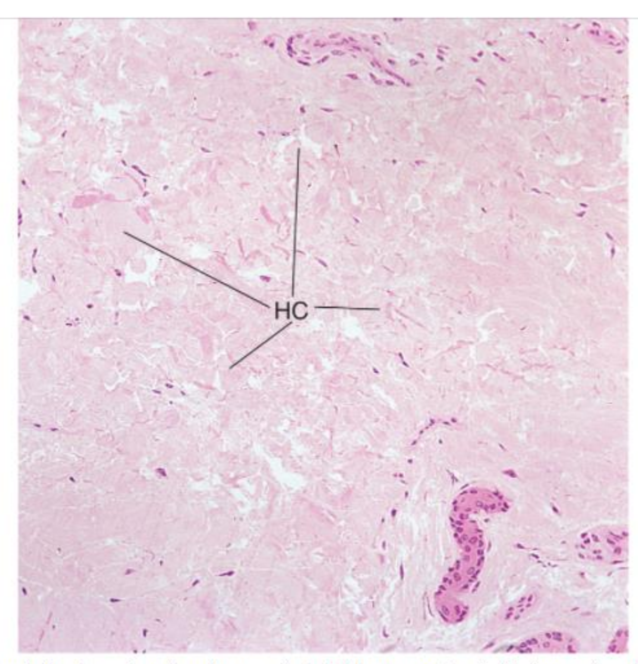


FIG. 6.22 Micrografía óptica de tejido conjuntivo denso irregular colagenoso de la piel de un mono (×132). Obsérvense los múltiples haces de colágeno (HC) con orientación al azar.

Gracias a la microscopia confocal láser se descubrió la presencia de tejido conjuntivo colagenoso irregular denso en espacios tisulares previamente no identificados (fig. 6.23). Estos **espacios intersticiales** llenos de líquido, reforzados por haces de fibras de colágeno, parecen estar revestidos por células quiescentes portadoras de moléculas CD34 en su membrana. El líquido contenido en estos espacios parece ser líquido prelinfático que probablemente está desplazándose a los vasos linfáticos. Se postula que este compartimento tisular no se ha observado porque el líquido drena desde los tejidos durante la escisión del tejido y este se colapsa sobre sí mismo durante la preparación histológica de rutina. En el organismo vivo, estos espacios intersticiales llenos de líquido prelinfático actúan como «amortiguadores del choque» para contrarrestar las fuerzas de compresión.

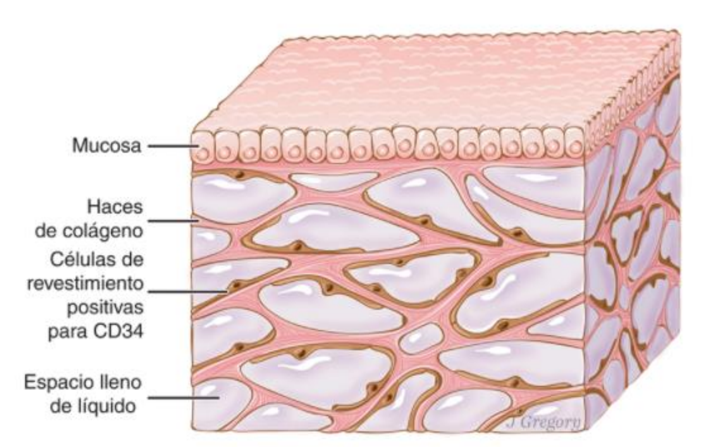


FIG. 6.23 Ilustración de los espacios llenos de líquido en el tejido conjuntivo del conducto biliar visualizado mediante microscopia confocal. Mediante una preparación histológica normal de tejido conjuntivo, los haces de fibras de colágeno se comprimen entre sí, oscureciendo los espacios llenos de líquido puestos de manifiesto mediante este tipo de microscopia. Estos espacios están cubiertos por células de revestimiento positivas para CD34. (Ilustración de Jill K. Gregory, CMI. Impreso con autorización del Mount Sinai Health System, licensed de CC-BY-ND.)

El **tejido conjuntivo denso regular colagenoso** se compone de gruesos haces de colágeno densamente empaquetados y orientados en cilindros o láminas paralelas que resisten las fuerzas de tracción (figs. 6.24 a 6.27). Dado el apretado empaquetado de las fibras de colágeno, queda poco espacio para poder ser ocupado por la sustancia fundamental y las células. Entre los haces de colágeno se hallan delgados fibroblastos, como láminas, con sus ejes largos paralelos a los haces. Los tendones, los ligamentos y las aponeurosis son ejemplos de tejido conjuntivo denso regular colagenoso.

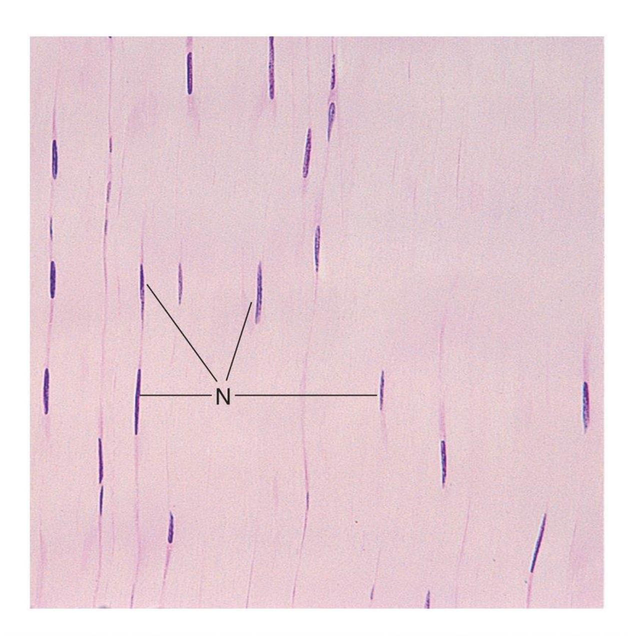


FIG. 6.24 Micrografía óptica de tejido conjuntivo denso regular colagenoso del tendón de un mono (×270). Obsérvense el despliegue ordenado y paralelo de los haces de colágeno y los núcleos alargados (N) de los fibroblastos que se encuentran entre los haces de colágeno.

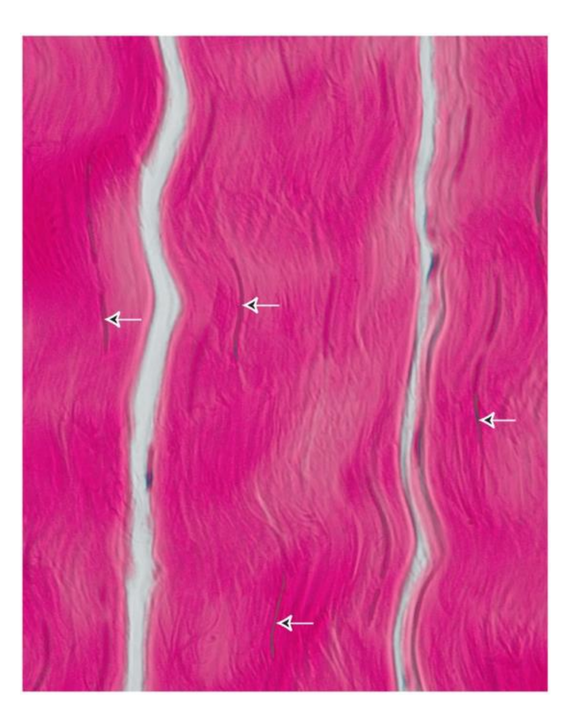


FIG. 6.25 Esta es una micrografía a gran aumento de un corte longitudinal de un tendón similar al de la figura 6.24. Obsérvese que los núcleos de los fibroblastos *(flechas)* están comprimidos entre las fibras de colágeno de tipo I estrechamente empaquetados. Los citoplasmas de estas células están aplanados y son prácticamente invisibles porque se tiñen del mismo color que las fibras de colágeno (×540).

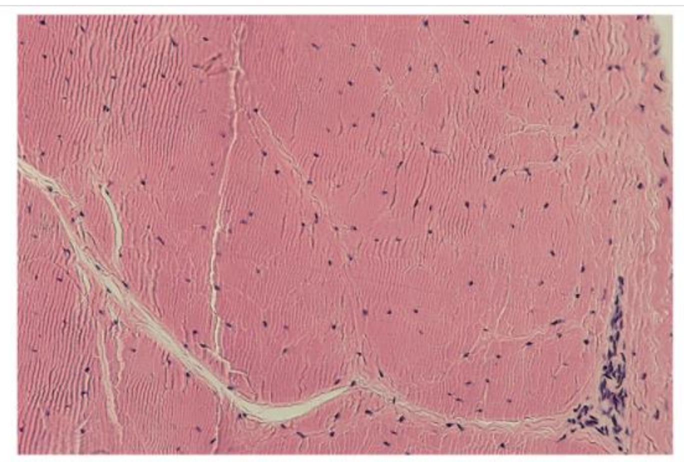


FIG. 6.26 Micrografía óptica de un corte transversal del tendón de un mono. Las pequeñas estructuras negras dispersas representan núcleos de fibroblastos (×270).

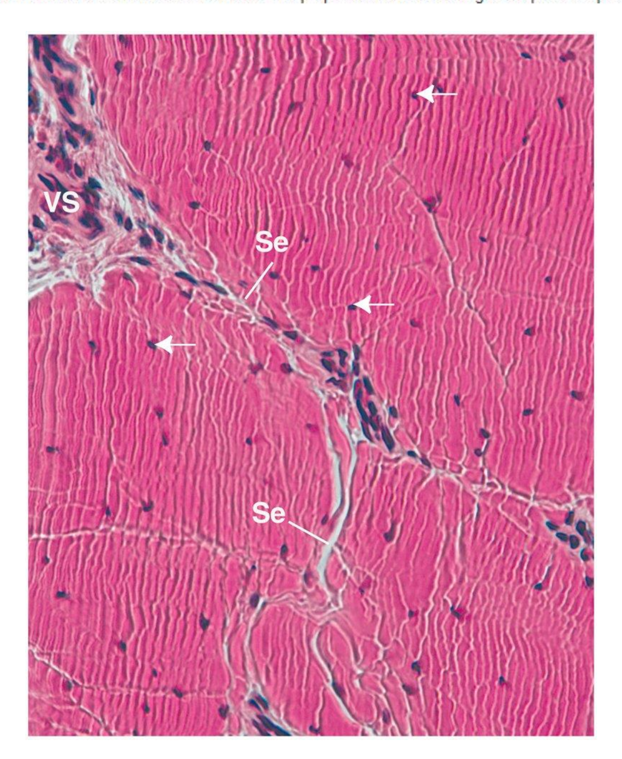


FIG. 6.27 Esta es una micrografía a gran aumento de un corte transversal de un tendón similar al de la figura 6.26. Obsérvese que los núcleos de los fibroblastos *(flechas)* aparecen como manchas negras entre fibras de colágeno de tipo I estrechamente empaquetados. El citoplasma de estas células está aplanado y es poco visible porque se tiñe del mismo color que las fibras de colágeno. Obsérvense los tabiques del tejido conjuntivo (Se) que dividen el tendón y en áreas en las que los tabiques se expanden y están ocupados por vasos sanguíneos (VS) y nervios (×540).

El **tejido conjuntivo elástico regular denso** posee gruesas fibras elásticas ramificadas, con solo unas pocas fibras de colágeno formando redes (fig. 6.28). Dispersos por los espacios intersticiales se hallan fibroblastos. Las fibras elásticas están dispuestas en paralelo entre sí y forman láminas delgadas que contienen poros o fenestraciones. Estas láminas elásticas están presentes en los grandes vasos sanguíneos, en los ligamentos amarillos de la columna vertebral y el ligamento suspensorio del pene.

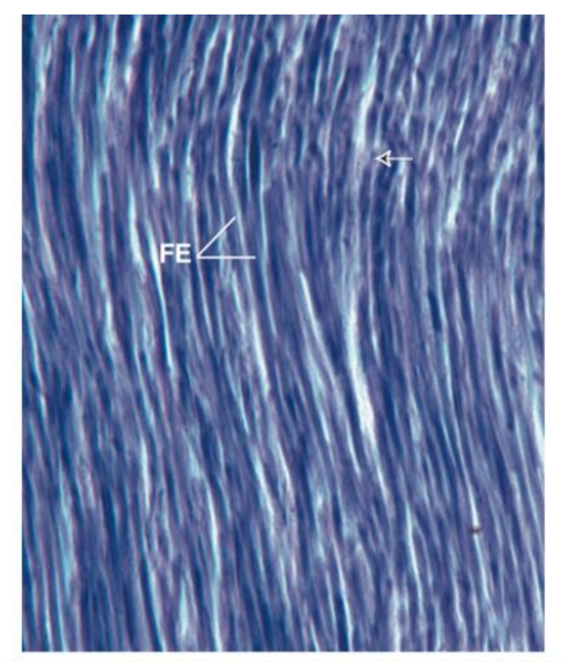


FIG. 6.28 Esta es una micrografía a gran aumento de un corte longitudinal de tejido elástico regular denso. Obsérvese que los fibroblastos, aunque están presentes, no se pueden ver porque se tiñen del mismo color que las fibras elásticas (FE). Los extremos de las fibras forman rizos *(flecha)* (×540).

Tejido reticular

El colágeno de tipo III es el principal componente fibroso del **tejido reticular** (figs. 6.29 y 6.30). Las fibras de colágeno forman redes tipo malla, intercaladas con fibroblastos y macrófagos. Se trata de los fibroblastos que sintetizan el colágeno de tipo III. El tejido reticular forma el andamiaje de los sinusoides hepáticos, el tejido adiposo, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el músculo liso y los islotes de Langerhans.

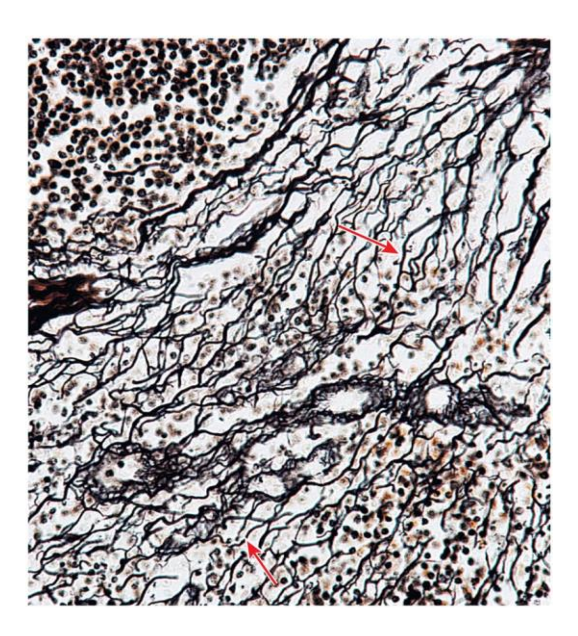


FIG. 6.29 Micrografía óptica de tejido reticular (teñido con plata) que muestra las redes de fibras reticulares (×270). Muchas células linfáticas están intercaladas entre las fibras reticulares *(flechas)*.

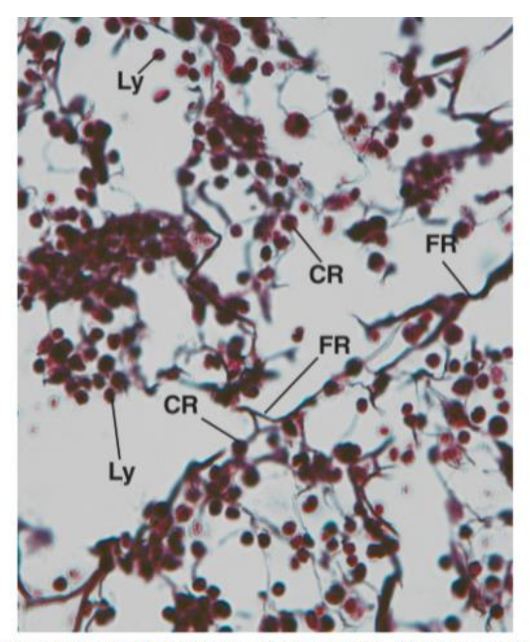


FIG. 6.30 Esta es una micrografía a gran aumento de tejido reticular teñido con la tinción argéntica. Obsérvese que las fibras reticulares (FR) son fibras rectas y estrechas que se ramifican de forma elaborada, formando una malla de fibras. Hay dos tipos de células, las más pequeñas y numerosas son células linfoides (Ly) y las más grandes son células reticulares más grandes (CR) que suelen estar muy próximas a las fibras reticulares (×540).

Tejido adiposo

Hay dos categorías de **tejido adiposo** según si se compone de adipocitos **uniloculares** o **multiloculares.** Otras diferencias entre los dos tipos de tejido adiposo son el color, el grado de vascularización y el tipo de actividad metabólica.

Tejido adiposo blanco (unilocular)

Cada adipocito **unilocular** contiene una sola gotita grande de lípidos, lo que da al tejido adiposo compuesto por tales células un color blanco, aunque una dieta rica en carotenos puede alterar su color y volverlo naranja. El **tejido adiposo blanco** está muy vascularizado e inervado. Los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas acceden a través de **tabiques** del tejido conjuntivo que dividen la grasa en **lóbulos,** que semejan racimos de uvas muy juntos entre sí (v. figs. 6.8 y 6.31). Cada adipocito está envuelto por elementos finos de tejido conjuntivo que transportan redes capilares y fibras nerviosas a la proximidad inmediata de las células. La membrana plasmática del adipocito unilocular contiene receptores para varias sustancias, como la **insulina,** la **hormona del crecimiento**, la **noradrenalina** y los **glucocorticoides,** que facilitan la captación y liberación de ácidos grasos libres y glicerol, y regula de esta forma el estado metabólico de los niveles de ácidos grasos del organismo. Además, el tejido adiposo blanco también produce hormonas endocrinas (adipocinas). Los adipocitos constituyen aproximadamente solo la mitad de las células del tejido adiposo; el resto de las células se compone de macrófagos, mastocitos, fibroblastos y elementos linfoides que residen en el tejido conjuntivo **(estroma).**

Correlaciones clínicas

Parece que el tejido adiposo blanco es mucho más rico en células madre que la médula ósea. Estas **células madre derivadas del tejido adiposo** se reprograman con relativa facilidad para dar lugar no solo a adipocitos, sino también a osteoblastos, mioblastos y condrocitos. De hecho, los estudios en animales han demostrado que la tecnología de impresión tridimensional puede usar condroblastos, reprogramados a partir de células madre de tejido adiposo, para fabricar cartílago artificial, que puede implantarse en las articulaciones artrósicas. Las cabras artrósicas tratadas de esta manera recuperaban su capacidad para mover sus articulaciones sin experimentar dolor. Es de esperar que los investigadores apliquen a la larga estas técnicas a los seres humanos que padecen artrosis.

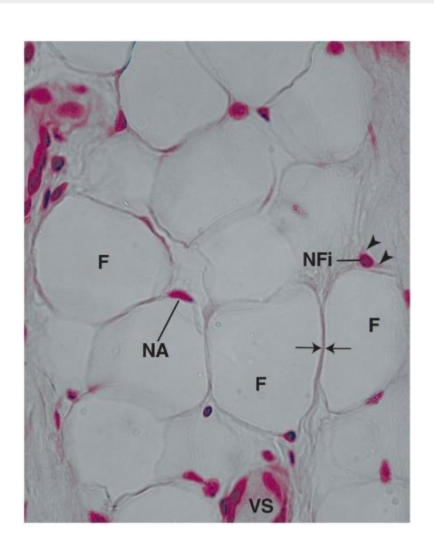


FIG. 6.31 Esta es una micrografía a gran aumento del tejido adiposo blanco. Obsérvese que las células están íntimamente empaquetadas y que cada una tiene una gota de grasa (F) que presiona y aplana el núcleo del adipocito (NA) hacia la periferia de la célula. El citoplasma y la membrana plasmática forman un reborde fino que puede diferenciarse en la zona donde las dos células adiposas contactan entre sí *(flechas)*. Las fibras reticulares se expanden en zonas para albergar vasos sanguíneos (VS) y fibras nerviosas, e incluso pueden observarse núcleos (NFi) y citoplasmas *(puntas de flechas)* de los fibroblastos (×540)

La grasa **unilocular** está presente en las capas subcutáneas de todo el cuerpo. También se presenta en grandes acúmulos en sitios característicos determinados por el sexo y la edad. En los hombres, la grasa se almacena en el cuello, en los hombros, sobre las caderas y en las nalgas. Con la edad, la pared abdominal se convierte en un área de almacenamiento adicional. En las mujeres, la grasa se almacena en las mamas, las nalgas, las caderas y las caras laterales de los muslos. Además, en ambos sexos, la grasa se almacena en la cavidad abdominal sobre el delantal epiploico y los mesenterios.

Almacenamiento y liberación de grasa por los adipocitos

En los capilares del tejido adiposo, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low-density lipoprotein*) sintetizadas en el hígado, los ácidos grasos y los quilomicrones son expuestos a la **lipoproteína lipasa** (fabricada y liberada por adipocitos y enviada a los vasos sanguíneos), que los descompone en ácidos grasos libres y glicerol (fig. 6.32). Los ácidos grasos abandonan los vasos sanguíneos, entran en el tejido conjuntivo y difunden a través de la membrana plasmática de los adipocitos. Luego, estas células combinan su propio glicerol fosfato con los ácidos grasos importados para formar triglicéridos, que se añaden en las gotitas de lípidos en formación dentro de los adipocitos. Bajo la influencia de la insulina, los adipocitos pueden transformar la glucosa y los aminoácidos en ácidos grasos, aumentando su almacenamiento de lípidos.

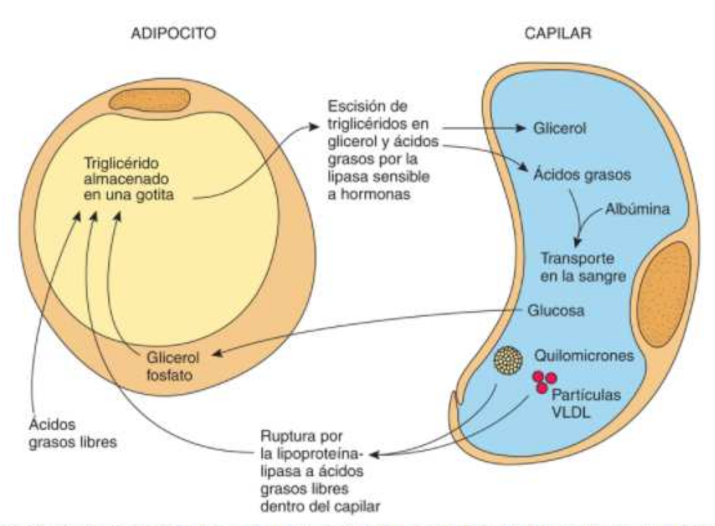


FIG. 6.32 Diagrama esquemático del transporte de lípidos entre un capilar y un adipocito. Los lípidos son transportados en el torrente sanguíneo en forma de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La enzima lipoproteína lipasa, fabricada por el adipocito y transportada a la luz capilar, hidroliza los lípidos en ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos difunden en el tejido conjuntivo del tejido adiposo y en los lipocitos, donde son reesterificados en triglicéridos para su almacenamiento. Cuando se necesitan, los triglicéridos almacenados dentro del adipocito son hidrolizados por la *lipasa sensible a hormonas* en ácidos grasos y glicerol. Estos entran entonces en los espacios del tejido conjuntivo del tejido adiposo y desde allí pasan al capilar, donde se unen a la albúmina y son transportados en la sangre. La glucosa del capilar puede ser transportada a los adipocitos, que pueden fabricar lípidos a partir de fuentes de hidratos de carbono.

La **noradrenalina** se libera de las terminaciones nerviosas de las neuronas simpáticas posganglionares en las proximidades de los adipocitos. Asimismo, durante el ejercicio extremo, se liberan **adrenalina** y **noradrenalina** de la médula suprarrenal. Estas dos hormonas se unen a sus respectivos receptores de la membrana del adipocito, lo que activa la **adenilato ciclasa** para formar **monofosfato de adenosina cíclico (AMPc),** un segundo mensajero, que da lugar a la activación de dos enzimas, la **lipasa adiposa de triglicéridos** (**ATL,** *adipose triglyceride lipase*), que convierte los triglicéridos en diglicéridos, y la **lipasa sensible a hormonas** (**HSL,** *hormone-sensitive lipase*), que completa la hidrólisis, formando glicerol y ácidos grasos. Parece que tanto en los primates como en los humanos, los **péptidos natriuréticos,** formados por las células musculares cardíacas, también pueden inducir las actividades de ATL y HSL. Los ácidos grasos y el glicerol abandonan el adipocito, entran en el tejido conjuntivo y una vez allí logran acceder al torrente sanguíneo.

Adipocinas producidas por el tejido adiposo blanco

Como se indicó anteriormente, el tejido adiposo desempeña un papel importante en el control del equilibrio ácido graso del organismo. Cuando la comida está fácilmente disponible, el cuerpo almacena la mayoría de sus ácidos grasos libres como triglicéridos en los adipocitos del tejido adiposo. Cuando la comida no está disponible, el depósito de triglicéridos se degrada a ácidos grasos y glicerol y se libera para que el cuerpo lo utilice. Este mecanismo de control es realizado por macromoléculas conocidas como ***adipocinas.*** Algunas de estas moléculas influyen sobre el sistema inmunitario, pero otras *no*. Por lo tanto, se designarían probablemente mejor como **hormonas.** Sin embargo, con independencia de si actúan o no como hormonas, en este texto se utilizará el término *adipocina*. Los adipocitos fabrican y liberan **leptina, adiponectina,** la **proteína 4 fijadora del retinol** (**RBP-4,** *retinol-binding protein-4*), **vaspina** y **apelina.** La **resistina,** el **TNF-α,** la **proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos** y la **interleucina 6** proceden de los macrófagos que residen en el tejido adiposo (tabla 6.3).

Tabla 6.3

Adipocinas del tejido adiposo blanco humano

Adipocina	Masa molecular (kDa)[a]	Células de origen	Función en el metabolismo de los ácidos grasos
Leptina	16	Adipocitos	Reduce el apetito
Adiponectina	30	Adipocitos	Aumenta la sensibilidad a la insulina de las células del músculo esquelético; disminuye la liberación de glucosa por el hígado
Proteína 4 fijadora del retinol	21	Adipocitos	Aumenta la resistencia a la insulina; amplifica la producción y liberación de glucosa por el hígado
Vaspina	45,1	Adipocitos	Potencia la sensibilidad a la insulina, pero se desconoce su efecto sobre la insulina en los seres humanos
Apelina	1,5	Adipocitos	La síntesis de la apelina por los adipocitos está potenciada por la insulina
Resistina	12,5	Macrófagos	Aumenta la resistencia a la insulina; amplifica la producción y liberación de glucosa por el hígado
Factor de necrosis tumoral α	17	Macrófagos	Principal causa de resistencia a la insulina; interfiere en la oxidación de los ácidos grasos por los hepatocitos
Interleucina 6	21	Macrófagos	Aumenta la resistencia a la insulina; induce la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos por las células del músculo esquelético

[a] Forma monomérica.

Adipocinas fabricadas por las células adiposas

Los niveles séricos de **leptina** son más bajos por la tarde y más altos a media mañana. La leptina se une al **neuropéptido Y** e impide que active el centro de control del apetito del hipotálamo para inducir la sensación de hambre. En lugar de ello, la leptina se une a los receptores de leptina del hipotálamo para inducir a ATL y HSL para que degraden triglicéridos y liberen ácidos grasos desde los adipocitos. La leptina induce además un aumento en el nivel de la **hormona estimulante de melanocitos α,** que también actúa sobre el centro de control del apetito para suprimirlo.

Correlaciones clínicas

1. Los individuos obesos suelen presentar un cuadro conocido como **síndrome metabólico,** una constelación de enfermedades que abarcan a la diabetes de tipo II, la resistencia a la insulina, problemas cardiovasculares, hepatopatía grasa e inflamación crónica en el tejido adiposo. En algunos ratones y ratas se observó que la obesidad puede inducirse por su flora bacteriana intestinal, ya que estos microorganismos sintetizan y libera el ácido graso de cadena corta, acetato, que entra en el torrente sanguíneo del roedor y se transporta al cerebro. El acetato promueve que ciertos núcleos del cerebro activen al páncreas para liberar insulina, la cual activa entonces a los adipocitos para almacenar más lípidos con la consiguiente obesidad. Además, el acetato también induce a las células DNES del estómago para liberar ghrelina, una hormona que actúa sobre el cerebro para estimular el hambre, aumentando de este modo la ingesta alimenticia y generando un grado de obesidad mayor. En el momento de redactar este texto, se desconoce si el acetato es fabricado por la flora bacteriana humana y si el metabolismo humano reacciona de la misma forma.
2. En algunos casos, la obesidad parece tener una base genética. Las mutaciones en el gen responsable de la **leptina** producen una forma inactiva de esta. Como la leptina regula el centro del apetito del hipotálamo, las personas que no producen leptina o que producen una forma biológicamente inactiva de esta hormona presentan un apetito voraz, causando un aumento de peso prácticamente incontrolable. Además, aunque las personas obesas tienen una concentración sérica de leptina mucho mayor que las personas delgadas, lo cual debería disminuir su apetito, parece haber una **resistencia a la leptina** en las personas obesa, de manera que no responden frente a los valores altos de leptina.

La **adiponectina** se combina formando multímeros de hasta 18 moléculas individuales (octadecámeros) unidas entre sí. Los individuos obesos tienen valores plasmáticos bajos de adiponectina, mientras que los delgados tienen valores plasmáticos altos. Los trímeros de adiponectina actúan sobre el centro de control del apetito del hipotálamo para reprimir el hambre y los octadecámeros de adiponectina aumentan la **sensibilidad a la insulina** de las células del músculo esquelético, lo que provoca que estas células internalicen la glucosa y oxiden los ácidos grasos. Los octadecámeros de adiponectina también ponen en marcha la **proteína cinasa activada por adenosina monofosfato** (**AMP,** *activated protein kinase*) hepática, la cual reprime la liberación de glucosa y aumenta la gliconeogénesis hepática.

La **RBP-4** interfiere en la capacidad de la insulina para efectuar la captación de glucosa por las células del músculo esquelético y amplificar la producción de glucosa y su liberación por los hepatocitos. Las personas obesas poseen mayor resistencia a la insulina, la cual se cree que es causada por la RBP-4 y esta puede ser en parte responsable de la inflamación crónica y de la esteatosis hepática en estos individuos.

La **vaspina (inhibidor de la serina proteasa derivada del tejido adiposo visceral)** potencia la sensibilidad a la insulina en ratones y ratas, pero no se comprenden del todo sus efectos sobre la sensibilidad a la insulina.

La síntesis de **apelina** por los adipocitos está potenciada por la insulina. Parece que esta adipocina protege la función cardíaca gracias a sus efectos antihipertensivos y también induce vasodilatación dependiente de óxido nítrico. Las personas obesas tienen una concentración sérica alta de apelina, probablemente debido a sus mayores valores séricos de insulina.

Adipocinas fabricadas por macrófagos residentes en el tejido adiposo

La **resistina,** al igual que la RBP-4, es en parte responsable de la creación de la **resistencia a la insulina** en las personas obesas. Este péptido es similar en estructura a la adiponectina y también circula en forma multimérica, donde seis monómeros se unen para formar hexámeros. La resistina reprime la **proteína cinasa activada por AMP** hepática, elevando la liberación de glucosa por el hígado. Esto da lugar a hiperglucemia y contribuye a la obesidad, inflamación crónica y diabetes mellitus de tipo II.

El **TNF-α** tiene dos funciones importantes en la homeostasis de los ácidos grasos del organismo. Es la principal causa de la resistencia a la insulina e interfiere también en la oxidación de los ácidos grasos por los hepatocitos.

La **interleucina 6,** otro producto de los macrófagos en el estroma del tejido adiposo de las personas obesas, contribuye a la resistencia a la insulina e induce la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos por las células del músculo esquelético.

Tejido adiposo pardo (multilocular)

El **tejido adiposo pardo (grasa parda)** posee un extenso aporte vascular y nervioso y se compone de **adipocitos multiloculares** que muestran numerosas gotitas de grasa, así como una abundancia de mitocondrias ricas en citocromos (v. fig. 6.7). Su elevada vascularización y gran número de mitocondrias ricas en citocromos le otorgan el color pardo-rojizo propio de este tejido.

La organización lobular del tejido adiposo multilocular muestra una rica red trabecular de tejido conjuntivo que le permite a sus fibras nerviosas amielínicas establecer sinapsis con los vasos sanguíneos y con los adipocitos. En el tejido adiposo blanco, las neuronas terminan solo sobre los vasos sanguíneos.

La grasa multilocular está presente en muchas especies de mamíferos, especialmente en los que hibernan, y en los lactantes de la mayoría de los mamíferos, incluyendo a los recién nacidos, donde la grasa parda se encuentra en las regiones interescapular y del cuello. A medida que los seres humanos maduran, las gotitas de grasa de los adipocitos marrones se unen y forman una gotita (similar a las gotitas de los adipocitos blancos) y las células se vuelven más parecidas a las del tejido adiposo unilocular. Por tanto, aunque los adultos parecen contener solamente grasa unilocular, existen pruebas de que también poseen grasa parda. Esta característica puede demostrarse en algunas de las enfermedades de las personas mayores, en las que el tejido adiposo multilocular se forma de nuevo y en las mismas áreas que en un recién nacido.

Correlaciones clínicas

1. La obesidad aumenta el riesgo de sufrir muchos problemas de salud, como diabetes mellitus insulina-independiente y problemas que afectan al sistema cardiovascular. En los adultos, la obesidad se desarrolla de dos formas. La **obesidad hipertrófica** se produce por la acumulación y almacenamiento de grasa en los adipocitos uniloculares, lo que puede aumentar su tamaño hasta cuatro veces. La **obesidad hipercelular** es una forma más grave de obesidad que se produce por un exceso de adipocitos. Aunque los adipocitos maduros no se dividen, sus precursores proliferan tempranamente en la vida posnatal. Existen pruebas de que la sobrealimentación de los lactantes durante unas pocas semanas puede, en realidad, aumentar el número de precursores de adipocitos, lo que lleva a un aumento en el número de adipocitos y prepara el escenario para la obesidad hipercelular en el adulto. Los lactantes con sobrepeso son al menos tres veces más propensos a presentar obesidad en la edad adulta que los lactantes con un peso medio. Actualmente, se entiende que las personas que presentan una obesidad grave también muestran un aumento en la población de adipocitos, aunque no se comprende cómo se lleva a cabo este reclutamiento.
2. La **caquexia** es uno de los trastornos que acompaña a los cánceres del tubo digestivo y muestra una pérdida intensa de los tejidos muscular y adiposo, lo que provoca una pérdida de peso inmanejable y un alto grado de mortalidad. La pérdida de tejido adiposo no se debe a la muerte de los adipocitos blancos, sino a la reducción de la gotita de grasa de cada adipocito. Se cree que esta pérdida de lípidos se debe a un aumento de la actividad de la lipasa que agota los depósitos de triglicéridos. Aparentemente, las células malignas liberan ciertos factores que provocan una insuficiencia cardíaca. Esto puede ocasionar un aumento en la liberación de péptidos natriuréticos que mejoran la producción tanto de adiposo-triglicérido lipasa como de lipasa sensible a hormona, lo que da lugar a la disminución del contenido de triglicéridos de los adipocitos uniloculares.

El tejido adiposo pardo se asocia con la producción de calor corporal debido al gran número de mitocondrias en los adipocitos multiloculares que componen este tejido. Estas células pueden oxidar los ácidos grasos hasta 20 veces la velocidad de la grasa blanca, lo que aumenta el triple la producción de calor corporal en ambientes fríos. Los receptores sensoriales de la piel envían señales al centro regulador de la temperatura del cerebro, lo que provoca la transmisión de los impulsos nerviosos simpáticos directamente a los adipocitos marrones. La noradrenalina activa la enzima que escinde los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, lo que inicia la producción de calor por la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria. La **proteína 1 desacoplante (UCP-1; termogenina),** una proteína transmembrana situada en la membrana interna de la mitocondria, suele inhibirse por la presencia de ADP y GDP. Sin embargo, un aporte amplio de ácidos grasos libres domina sobre la actividad inhibidora de estos nucléotidos de purina, lo cual da lugar a un flujo retrógrado de protones y la UCP-1 desacopla la oxidación de la fosforilación. El flujo de protones genera energía que se dispersa en forma de calor. Cuando ya no necesita la génesis de calor, la célula detiene la producción de ácidos grasos libres, la UCP-1 se inhibe y la mitocondria produce ATP.

Células adiposas beige

Escondido entre los adipocitos del tejido adiposo blanco hay una población pequeña de células conocidas como **adipocitos beige,** que parecen ser adipocitos uniloculares. Sin embargo, a diferencia de los adipocitos blancos, muestran valores bajos de UCP-1. Cuando los adipocitos beige reciben un estímulo adecuado, pueden aumentar su contenido de UCP-1, acumular ácidos grasos libres y empezar a generar calor.

Correlaciones clínicas

1. Los tumores de los tejidos adiposos pueden ser benignos o malignos. Los **lipomas** son tumores benignos comunes de los adipocitos, mientras que los **liposarcomas** son tumores malignos de estas células. Los últimos se forman más habitualmente en los tejidos de las piernas y el retroperitoneo, aunque pueden formarse en cualquier parte del cuerpo. Las células tumorales pueden parecerse a adipocitos uniloculares o a multiloculares, otra indicación de que los seres humanos adultos poseen, en efecto, los dos tipos de tejido adiposo.
2. Se ha demostrado que la grasa parda está presente en pequeñas cantidades en los adultos en el cuello, así como en la región de la clavícula. Curiosamente, la cantidad de grasa parda detectada era inversamente proporcional al grado en el que una persona tiene sobrepeso. Es decir, los hombres jóvenes delgados tenían más grasa parda que los hombres jóvenes con sobrepeso.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 6.33 y 6.34.

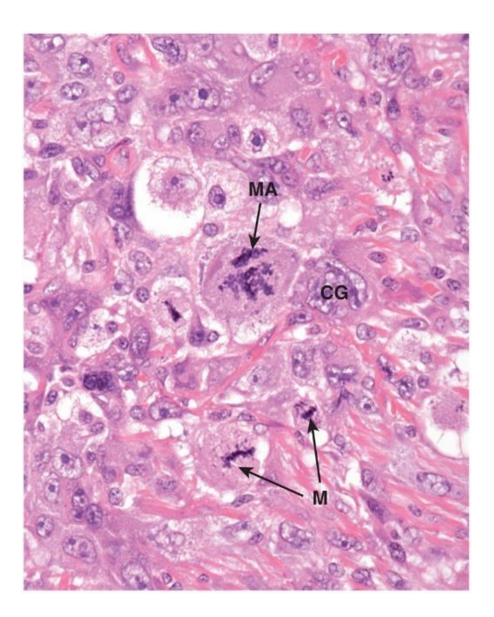


FIG. 6.33 Micrografía de un sarcoma altamente polimorfo. Obsérvese la presencia de algunas células gigantes (CG), así como numerosas figuras mitóticas (M), algunas de las cuales son mitosis atípicas (MA). (Tomado de Young B, et al. *Wheater's Basic Pathology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:295, con autorización.)

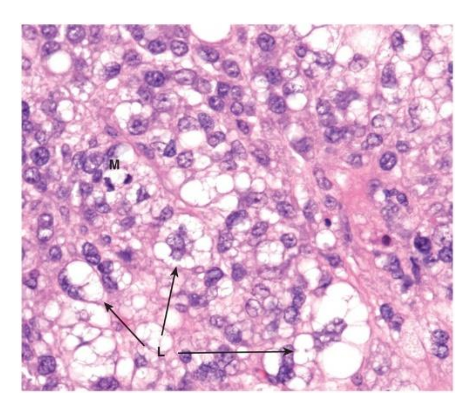


FIG. 6.34 Los liposarcomas se caracterizan por células tumorales vacuoladas, conocidas como lipoblastos (L). Obsérvese la presencia de una célula en mitosis (M). (Tomado de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology. A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:294, con autorización.)

Instrucciones del laboratorio de histología

Tejido conjuntivo embrionario y tejido conjuntivo propiamente dicho

Tejido conjuntivo embrionario

El *tejido conjuntivo mesenquimatoso* (fig. 6.20) se aprecia mejor en una preparación/portaobjetos de la cabeza del feto de ratón o de cerdo. La MEC parece vacía porque la sustancia fundamental se disuelve durante la preparación del tejido. Hay fibras reticulares (FR) finas y la mayor parte de la población celular está compuesta de células mesenquimatosas (MN), cuyos procesos contactan entre sí. El *tejido conjuntivo mucoso* (fig. 6.21) está presente en la profundidad de la dermis embrionaria y en el cordón umbilical. Su MEC también parece vacía por la disolución de la sustancia fundamental, pero hay haces gruesos de fibras de colágeno de tipo II y III (Co) distribuidas por todo el espacio extracelular. Normalmente, las únicas células presentes son los fibroblastos *(flechas)*.

Tejido conjuntivo propio

El *tejido conjuntivo laxo (areolar)* está situado en la profundidad de la piel, la lámina propia del tracto digestivo y en otros lugares. Elegir el portaobjetos etiquetado como «tejido conjuntivo laxo» (figs. 6.2 y 6.3) y observar las fibras elásticas finas (E) y las fibras elásticas más gruesas (C). Hay tres tipos de células que suelen estar presentes: mastocitos grandes y rojizos (MC); fibroblastos, cuyos núcleos (Fn) son más pálidos y grandes que los núcleos (Mn) de los macrófagos. En la lámina propia del aparato digestivo hay que buscar más mastocitos (figs. 6.11 y 6.17, MC) y células plasmáticas (fig. 6.17, CP).

El *tejido conjuntivo irregular denso* constituye la dermis de la piel y las cápsulas de numerosos órganos. Si se examina una preparación de la piel, obsérvese la dermis (fig. 6.22), donde es claramente evidente la disposición al azar de las fibras gruesas de colágeno de tipo I (HC). Los núcleos, mayoritariamente de los fibroblastos y de los macrófagos, aparecen a bajo aumento como manchas oscuras pequeñas. También hay otras células, pero son difíciles de distinguir porque las fibras de colágeno ocultan su citoplasma.

El *tejido conjuntivo colagenoso regular denso* se observa mejor en los portaobjetos de los tendones y los ligamentos. Las fibras de colágeno de tipo I están empaquetadas tan densamente que los fibroblastos, el tipo celular predominante, aparecen aplanados y solamente se aprecian sus núcleos (fig. 6.24, N, y fig. 6.25, *flechas*). En el corte transversal (figs. 6.26 y 6.27), los núcleos de los fibroblastos aparecen como perfiles circulares pequeños (fig. 6.27, *flechas*) y se aprecia que los elementos finos de tabiques del tejido conjuntivo (fig. 6.27, Se) subdividen al tendón en fascículos.

El *tejido conjuntivo elástico regular denso* se observa mejor en el ligamento amarillo de la columna (fig. 6.28). Estas fibras elásticas (FE) forman bucles en sus extremos *(flecha)*. Sus fibroblastos no están a la vista porque están teñidos para la tinción elástica.

El *tejido conjuntivo reticular* está compuesto fundamentalmente de fibras de colágeno de tipo III muy ramificadas que forman un entramado de estructuras linfoides, como los ganglios linfáticos y el bazo, así como en hígado, el tejido adiposo y el músculo liso, entre otras. Se observa mejor cuando se tiñe con la tinción argéntica, la cual precipita sobre las fibras, mostrando su configuración tipo malla. Estas fibras son claramente evidentes en los ganglios linfáticos (fig. 6.29, *flechas*, y fig. 6.30, FR). Las células en los ganglios linfáticos son mayoritariamente células linfoides (fig. 6.30, Ly) y células reticulares (fig. 6.30, CR).

El *tejido adiposo blanco* es uno de los tejidos más vascularizados del cuerpo y está compuesto de adipocitos uniloculares estrechamente empaquetados que se subdividen en lóbulos y lobulillos por tabiques de tejido conjuntivo (fig. 6.8, T). Cada adipocito alberga un único glóbulo o gota lipídica que desplaza al núcleo (fig. 6.8, *flechas*) y al citoplasma hacia la periferia de la célula. A mayores aumentos es evidente que el citoplasma de las células es excepcionalmente delgado (fig. 6.31, *flechas*) y su núcleo, presionado contra la membrana celular, adopta la forma de la gota de lípido (fig. 6.31, NA).

Preguntas de revisión

Las preguntas 1-5 se refieren al escenario siguiente:

Un paciente acude al servicio de urgencias porque su brazo ha empezado a hincharse después de haber sido picado por una avispa.

1. ¿En qué células de este paciente hay receptores de IgE?

   a. eosinófilos
   b. mastocitos
   c. linfocitos T
   d. células plasmáticas
   e. células citolíticas

2. ¿Cuál de las siguientes células sintetiza la IgE que ocupan los receptores de la IgE?

   a. eosinófilos
   b. monocitos
   c. linfocitos T
   d. células plasmáticas
   e. células citolíticas

3. Las prostaglandinas liberadas por las células que poseen receptores de IgE se:

   a. sintetizan en el citoplasma
   b. almacenan en vesículas
   c. sintetizan a partir de colesterol
   d. sintetizan a partir de precursores del ácido araquidónico
   e. modifican en el aparato de Golgi

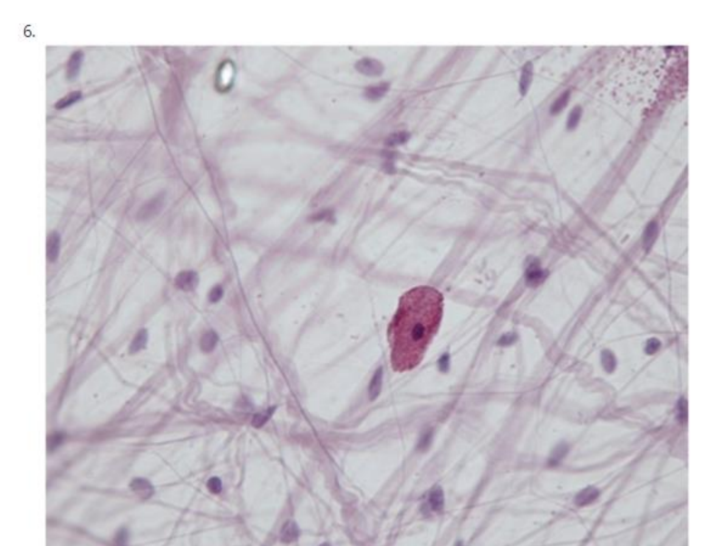
4. La exocitosis de la histamina desde los gránulos de las células que poseen receptores de IgE se produce por el aumento de la concentración intracelular de calcio. El proceso de liberación de calcio se desencadena por un mecanismo que depende de la:

   a. formación de receptores de IgE
   b. activación de adenilato ciclasa
   c. secreción de leucotrienos
   d. liberación de mediadores preformados
   e. disminución de los valores de AMP cíclico

5. Para intentar eliminar posibles parásitos que hayan entrado en el compartimento del tejido conjuntivo del paciente al ser picado por una avispa, se reclutaron ciertas células hasta el lugar de la lesión. ¿Cuáles son?

   a. eosinófilos
   b. monocitos
   c. linfocitos T
   d. células plasmáticas
   e. células citolíticas

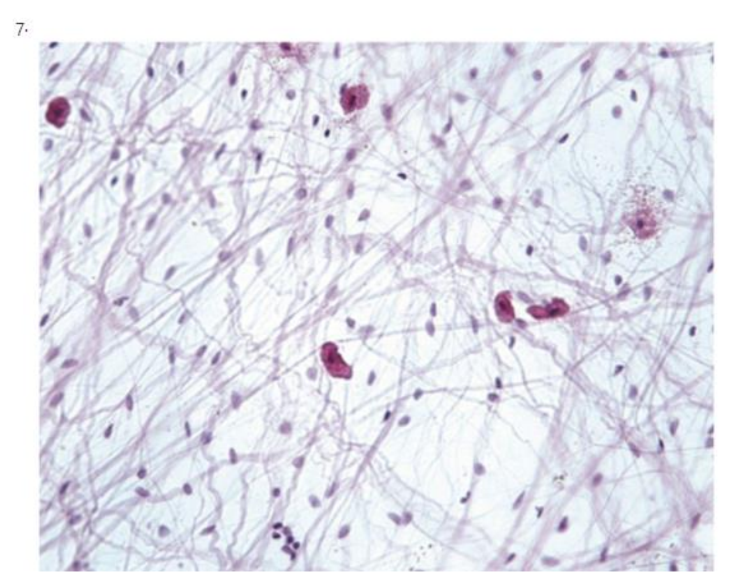
6.



¿Cuál de los siguientes cuadros es responsable el eritrocito grande situado en el centro del campo?

a. shock anafiláctico
b. osteoblastoma
c. leucemia
d. condroblastoma
e. fibroma

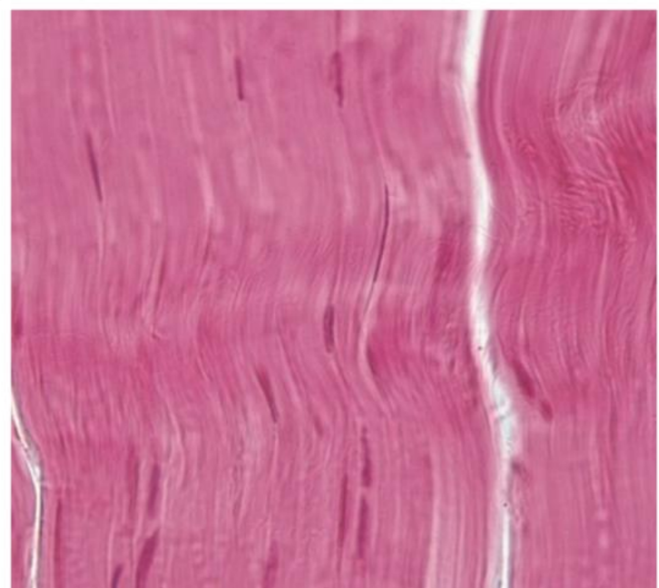
7.



Clasifique el tejido presentado en la siguiente micrografía óptica:

a. tejido conjuntivo colagenoso regular denso
b. tejido conjuntivo colagenoso irregular denso
c. tejido conjuntivo laxo
d. tejido conjuntivo elástico regular denso
e. tejido conjuntivo mucoide

8.



Una paciente acude al servicio de urgencias después de haberse caído. El médico determina que ha sufrido un desgarro muscular de la pierna. La micrografía óptica siguiente representa el tejido desgarrado. ¿Qué se desgarró la paciente?

a. dermis cutánea

b. epidermis cutánea

c. ligamento de la nuca

d. tendón

e. paquete nervioso periférico

9.



Una paciente acude al servicio de urgencias después de haberse caído. El médico determina que ha sufrido un desgarro muscular de la pierna. La micrografía óptica siguiente representa el tejido desgarrado. Identifique las células cuyos núcleos son visibles en ella.

a. fibroblastos
b. células de Schwann
c. células musculares lisas
d. células mesenquimatosas
e. macrófagos

10. En algunos individuos que padecen una respuesta alérgica violenta, los músculos lisos de los bronquiolos pueden sufrir una contracción prolongada, causando una posible dificultad respiratoria. ¿Cuál de las siguientes sustancias liberadas por los mastocitos es responsable de la contracción de los músculos lisos bronquiolares?

a. heparina
b. condroitina-sulfato
c. arilsulfatasa
d. prostaglandina
e. tromboxano A_2

Respuestas

1. B. Las células que poseen receptores de IgE son los mastocitos y los basófilos. El resto de las células de la lista posee varios receptores, pero no para la IgE.
2. D. Las células plasmáticas derivan de los linfocitos B y poseen una gran capacidad para sintetizar inmunoglobulinas, incluida la IgE. Ninguna del resto de células de la lista es capaz de fabricar IgE.
3. D. Las prostaglandinas fabricadas por los mastocitos se sintetizan *in situ* a partir de los precursores del ácido araquidónico de la membrana. Las prostaglandinas no se sintetizan en el citoplasma a partir del colesterol, ni se modifican en el aparato de Golgi ni se almacenan en vesículas.
4. B. La liberación de histamina (uno de los mediadores preformados) por parte de los gránulos de estas células se debe a la activación del sistema de la adenilato ciclasa, causando un aumento de la concentración intracelular de AMP cíclico, que provoca un aumento de la concentración intracelular de calcio. La IgE, no los receptores de la IgE, se sintetiza en las células plasmáticas. Los leucotrienos también se liberan como consecuencia de la activación de la adenilato ciclasa.
5. A. Los eosinófilos son atraídos al lugar de la picadura de la avispa debido a la liberación de factor quimiotáctico de eosinófilos. Estas células son capaces de destruir parásitos, ya que los gránulos específicos de los eosinófilos contienen la proteína básica mayor, una sustancia que digiere la cubierta que protege a muchos parásitos. Los monocitos se convierten en macrófagos después de abandonar el torrente sanguíneo y entrar en el compartimento de tejido conjuntivo, pero son ineficaces frente a los parásitos. Los linfocitos T, las células plasmáticas y las células citolíticas no pueden combatir a los parásitos.
6. A. Los mastocitos pueden liberar una cantidad suficiente de sus sustancias farmacológicas de forma sistémica en las personas hiperalérgicas, causando edema generalizado y constricción del músculo liso bronquiolar, que provocan shock circulatorio y respiratorio. Si el cuadro es muy intenso se denomina shock anafiláctico y el paciente puede fallecer. El osteoblastoma es una enfermedad en la que se forman focos de hueso dentro de los tejidos conjuntivos fabricados por los osteoclastos, no por los mastocitos. La leucemia es una enfermedad de la sangre en la que proliferan los leucocitos, no los mastocitos. Los condroblastomas son tumores benignos que simulan cartílago embrionario y que aparecen en la placa epifisaria de los huesos largos. Los fibromas son tumores benignos del tejido conjuntivo fibroso.
7. C. Esta micrografía óptica muestra un corte de tejido conjuntivo laxo (tejido conjuntivo areolar). La clasificación debe adivinarse porque las fibras (tanto elásticas como colágeno de tipo II) están muy esparcidas por todo el campo y el tejido es mayoritariamente celular.
8. D. Esta micrografía óptica representa a un tendón (tejido conjuntivo colagenoso regular denso). La dermis es tejido conjuntivo irregular denso y la epidermis es epitelio escamoso estratificado queratinizado. El ligamento de la nuca es tejido elástico regular denso. Aunque la micrografía óptica de un tendón se parece a la del corte longitudinal de un haz nervioso periférico, no hay la ondulación característica de los haces nerviosos.
9. A. El tejido conjuntivo regular denso tiene fibroblastos dispuestos en filas paralelas entre sí. Las células de Schwann se localizan en los nervios periféricos, donde forman las vainas de mielina. Las células mesenquimatosas y los macrófagos rara vez se localizan en el tejido conjuntivo regular denso. El músculo liso tiene un aspecto algo diferente que el del tendón.
10. D. La prostaglandina es uno de los mediadores secundarios liberado por los mastocitos. Actúa en la vasoconstricción, la constricción del músculo liso bronquiolar y aumentando la secreción de moco. La heparina es un anticoagulante e inactiva la histamina, al igual que el condroitina-sulfato. La arilsulfatasa inactiva el leucotrieno C_4, limitando de este modo la respuesta inflamatoria. El tromboxano A_2 es un vasoconstrictor que también provoca agregación plaquetaria.

7: Cartílago y hueso

El cartílago y el hueso son tejidos conjuntivos especializados que actúan como elementos de soporte del cuerpo. El cartílago posee una matriz firme flexible que resiste las fuerzas de estrés mecánicas; el hueso es uno de los tejidos más duros del organismo y protege órganos vitales, como el cerebro, la médula espinal, la médula ósea y el corazón. Tanto el cartílago como el hueso tienen células especializadas que secretan la matriz en la que después estas mismas células quedan atrapadas. La mayoría de los cartílagos y todos los huesos están rodeados por una cápsula de tejido conjuntivo, el **pericondrio** y el **periostio,** respectivamente.

Cartílago

Las células del cartílago, conocidas como **condrocitos,** ocupan pequeñas cavidades denominadas **lagunas** dentro de la **matriz extracelular** (MEC) del cartílago. El cartílago es avascular, carece de inervación y tampoco tiene vasos linfáticos. Los condrocitos reciben oxígeno y nutrientes desde los vasos sanguíneos del pericondrio mediante difusión a través de la MEC, la cual está compuesta de **glicosaminoglicanos** (GAG) y **proteoglicanos,** que están íntimamente asociados al colágeno y a las fibras elásticas incluidas en la matriz. La flexibilidad y la resistencia del cartílago a la compresión le permiten actuar como un amortiguador, y su superficie lisa facilita el movimiento apenas sin fricción de las articulaciones, ya que recubre las superficies articulares de los huesos.

Hay tres tipos de cartílago según los tipos de fibras presentes en la matriz (fig. 7.1 y tabla 7.1). El **cartílago hialino** contiene fibras de colágeno de **tipo II** en su matriz; es el cartílago más abundante del organismo. El **cartílago elástico** contiene, además de fibras de colágeno de **tipo II,** una gran cantidad de **fibras elásticas** dispersas en la matriz, que le dan más flexibilidad. El **fibrocartílago** posee fibras de colágeno de **tipo I,** densas y gruesas, que le permiten soportar fuerzas de tensión intensas.

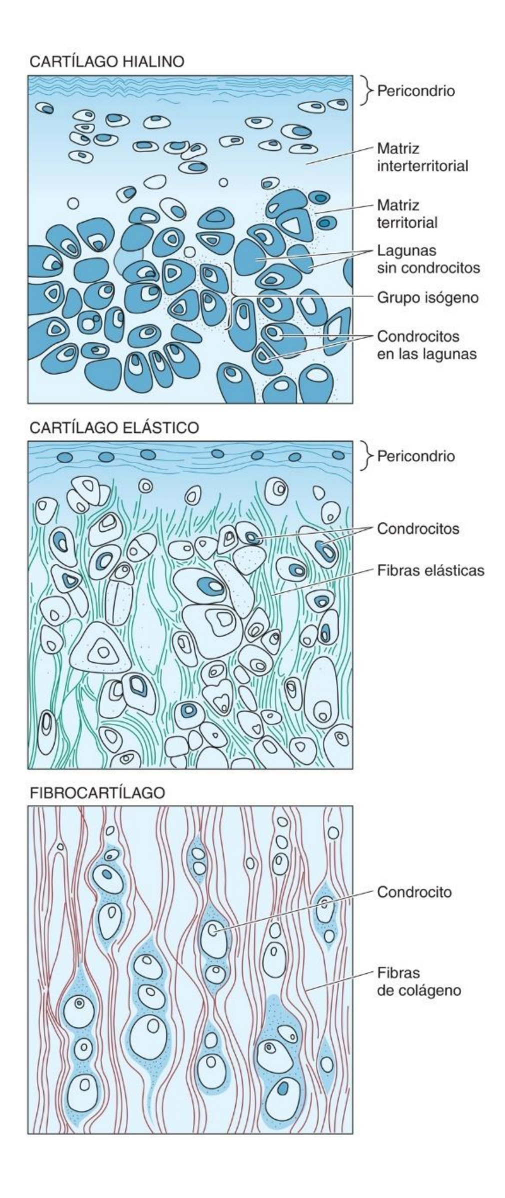


FIG. 7.1 Diagrama de los tipos de cartílago.

Tabla 7.1

Tipos de cartílago, características y localización

Tipo de cartílago	Características identificativas	Pericondrio	Localización
Hialino	Colágeno de tipo II, matriz basófila, condrocitos generalmente organizados en grupos	Pericondrio presente en la mayoría de los sitios. Excepciones: cartílagos articulares y epífisis	Extremos articulares de los huesos largos, nariz, laringe, tráquea, bronquios, extremos ventrales de las costillas
Elástico	Colágeno de tipo II, fibras elásticas	Pericondrio presente	Pabellón auricular, paredes del conducto auditivo, trompa de Eustaquio, epiglotis, cartílago cuneiforme de la laringe
Fibrocartílago	Colágeno de tipo I, matriz acidófila, condrocitos organizados en filas paralelas entre los haces de colágeno, asociado siempre a tejido conjuntivo colagenoso denso y regular o a cartílago hialino	Pericondrio ausente	Discos intervertebrales, discos articulares, sínfisis púbica, inserción de algunos tendones

Cartílago hialino

El cartílago hialino, el más abundante del organismo, forma la plantilla para la osificación endocondral.

El **cartílago hialino,** una sustancia flexible, semitranslúcida, de color gris azulado, es el cartílago más abundante del organismo. Se encuentra en la nariz y la laringe, en los extremos ventrales de las costillas donde se articulan con el esternón, en los anillos traqueales y los bronquios, y en las superficies articulares de las articulaciones móviles del cuerpo. Forma la plantilla cartilaginosa de los huesos largos durante el desarrollo embrionario y constituye el cartílago de crecimiento de estos huesos (v. tabla 7.1).

Histogénesis y crecimiento del cartílago hialino

Las células responsables de la formación del cartílago hialino se diferencian a partir de células mesenquimatosas.

En la región donde se forma el cartílago, las células mesenquimatosas individuales retraen sus prolongaciones, se redondean y se agrupan en masas celulares para formar los ***centros de condrificación.*** Bajo la influencia de una pequeña molécula llamada ***cartogenina,*** las células de los centros de condrificación se diferencian en **condroblastos** y secretan matriz cartilaginosa, quedando atrapados en el interior de pequeños compartimentos individuales llamados ***lagunas.*** Una vez rodeadas de esta matriz, las células se conocen como ***condrocitos*** (figs. 7.2 a 7.4). Estas células conservan la capacidad para dividirse y forman un grupo de dos a cuatro o más en cada laguna. Estos grupos se conocen como ***grupos isógenos*** y representan una, dos o más divisiones celulares a partir de un condrocito original (v. fig. 7.1). Cuando las células de un grupo isógeno fabrican matriz, se empujan unas a otras alejándose, formando lagunas separadas y extendiendo así el cartílago desde dentro. Este tipo de crecimiento se llama **crecimiento intersticial.**

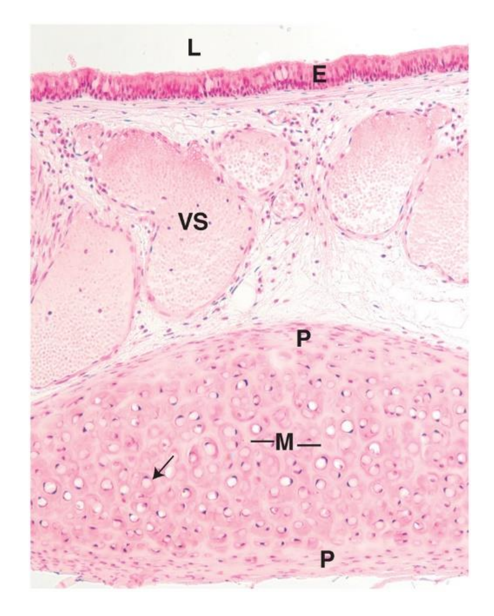


FIG. 7.2 Micrografía a bajo aumento que muestra la tráquea de un mono con su epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado (E) revistiendo su luz (L). Obsérvese el pericondrio (P) rodeando al cartílago hialino y los condrocitos *(flecha)* albergados dentro de lagunas rodeadas de matriz del cartílago (M). Los vasos sanguíneos (VS) se localizan en profundidad por debajo del epitelio (×125).



FIG. 7.3 Micrografía óptica del cartílago hialino (×270). Obsérvense los condrocitos (C) ovoides grandes atrapados en sus lagunas. Directamente encima de ellos están los condroblastos (Cb) alargados. En la parte superior se sitúan el pericondrio (P) y la capa de células condrogénicas (Cg) subyacente.

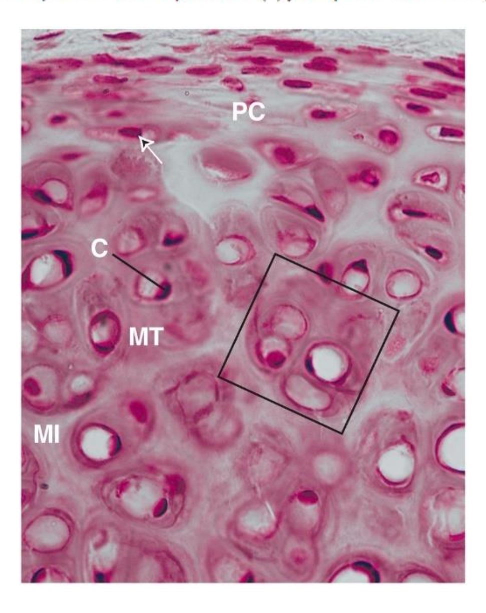


FIG. 7.4 Micrografía óptica a gran aumento del cartílago hialino. Obsérvese el pericondrio celular (PC) que aloja células condrogénicas y condroblastos *(flecha)*. Obsérvense los núcleos de los condrocitos (C) en sus lagunas. Este cartílago está haciéndose más grande, como lo demuestra la presencia de nidos celulares *(área encuadrada)*. La matriz territorial (MT) más oscura es claramente distinguible de la matriz interterritorial (MI) más clara. La línea roja intensa en la circunferencia de cada laguna es la cápsula pericelular (×540).

Las células mesenquimatosas de la periferia del cartílago en desarrollo se diferencian para formar fibroblastos, los cuales fabrican un tejido conjuntivo colagenoso denso irregular, el **pericondrio,** responsable del crecimiento y el mantenimiento del cartílago. El pericondrio tiene dos capas, una **capa fibrosa externa** compuesta de colágeno de tipo I, fibroblastos y vasos sanguíneos, y una **capa celular interna** formada principalmente por **células condrogénicas,** que se dividen y después se diferencian en **condroblastos.** (Obsérvese que, bajo una tensión de oxígeno superior, estas células se transforman en células osteoprogenitoras que dan lugar a células formadoras de hueso, conocidas como **osteoblastos**). Estas células recién formadas elaboran la matriz; de esta forma, el cartílago también crece mediante la adición en su periferia, y este proceso se conoce como **crecimiento por aposición.**

El crecimiento intersticial se produce solo en la fase temprana de la formación del cartílago hialino. El cartílago articular carece de pericondrio y aumenta de tamaño solo por crecimiento intersticial. Este tipo de crecimiento también se produce en el **cartílago de crecimiento** de los huesos largos, en los que las lagunas están organizadas en una orientación longitudinal paralela al eje largo del hueso; en este caso, el crecimiento intersticial sirve para alargar el hueso. El cartílago del resto del cuerpo crece principalmente por aposición, un proceso controlado que puede continuar durante la vida del cartílago.

Correlaciones clínicas

1. Las células mesenquimatosas situadas dentro de los centros de condrificación son inducidas para convertirse en condroblastos secretores por los contactos que establecen con la matriz extracelular circundante y por la composición química de esta matriz. Además, si los condroblastos se extraen de su matriz de cartílago secretada y se cultivan en una monocapa en un sustrato de baja densidad, dejan de secretar la matriz que contiene colágeno de tipo II, se convierten en células similares a fibroblastos y empiezan a secretar colágeno de tipo I.
2. En experimentos con animales se ha demostrado que los ratones con artritis en la rodilla que se trataron con cartogenina desarrollaron más cartílago y fueron capaces de mover las articulaciones libremente y sin dolor.
3. Puesto que la artrosis (u osteoartritis) no afecta al hueso hasta que el cartílago está completamente desgastado y el hueso se articula directamente sobre el otro hueso, podría fabricarse un cartílago artificial para reemplazar al cartílago dañado y mitigar el dolor articular. Recientemente se ha probado en animales un hidrogel compuesto por 70-90% de agua y nanofibras de aramida, el material usado en los chalecos antibalas, para sustituir el cartílago dañado. Este hidrogel cumple muchos de los requisitos para un cartílago artificial, pero aún deben llevarse a cabo estudios clínicos para comprobar la adhesión de este material al hueso y su interacción con los tejidos circundantes.

Matriz del cartílago hialino

La matriz del cartílago hialino se compone de colágeno de tipo II, proteoglicanos, glicoproteínas y líquido extracelular.

Hasta el 40% del peso seco de la matriz semitranslúcida de color gris azulado del cartílago hialino es colágeno. Además, contiene agregados de proteoglicanos (en su mayoría en forma de agrecanos), glicoproteínas (principalmente condronectina) y líquido extracelular. Debido a que el índice de refracción de las fibrillas de colágeno y de la sustancia fundamental es casi el mismo, la matriz parece una masa amorfa y homogénea cuando se observa con el microscopio óptico.

La matriz del cartílago hialino contiene principalmente **colágeno de tipo II,** pero también hay colágeno de tipos IX, X, XI y otros menores en pequeñas cantidades. El colágeno de tipo II no forma grandes haces, aunque el grosor de estos aumenta con la distancia desde las lagunas. La matriz se divide en dos regiones: la **matriz territorial,** alrededor de cada laguna, y la **matriz interterritorial** (v. fig. 7.4). La matriz territorial, una banda de 50 µm de anchura, es pobre en colágeno y rica en condroitina-sulfato, que contribuye a su tinción basófila e intensa. La mayor parte de la matriz es **matriz interterritorial,** que es más rica en colágeno de tipo II y más pobre en proteoglicanos que la matriz territorial.

Una pequeña región de la matriz, de 1 a 3 µm de espesor, que rodea la laguna, se conoce como la ***cápsula pericelular.*** La constituye una delicada malla de fibras de colágeno embebidas en una sustancia similar a la lámina basal. Estas fibras pueden representar algunos de los otros colágenos menores presentes en el cartílago hialino; se postula que la cápsula pericelular protege los condrocitos de las fuerzas mecánicas.

La matriz del cartílago es rica en **agrecanos,** moléculas de proteoglicanos grandes compuestas de núcleos de proteína unidos covalentemente a condroitina-sulfato 4, condroitina-sulfato 6 y heparán-sulfato. Las abundantes cargas negativas asociadas a estas moléculas de proteoglicanos excesivamente grandes atraen cationes, predominantemente iones Na^+, que, a su vez, atraen moléculas de agua. De esta manera, la matriz del cartílago se hidrata y hasta un 80% del peso húmedo del cartílago es agua, lo que es responsable de la capacidad del cartílago para resistir las fuerzas de compresión.

No solo los proteoglicanos hidratados llenan los intersticios entre los haces de fibras de colágeno, también sus cadenas laterales de GAG forman enlaces electrostáticos con el colágeno. Por tanto, la sustancia fundamental y las fibras de la matriz forman un marco molecular reticulado que resiste las fuerzas de tracción.

La matriz del cartílago también contiene la glicoproteína adhesiva **condronectina.** Esta molécula grande, similar a la fibronectina, tiene sitios de unión para el colágeno de tipo II, el condroitina-sulfato 4, el condroitina-sulfato 6, el ácido hialurónico y las integrinas (proteínas transmembrana) de los condroblastos y los condrocitos. Así, la condronectina ayuda a estas células a mantener el contacto con los componentes fibrosos y amorfos de la matriz.

Histofisiología del cartílago hialino

La uniformidad del cartílago hialino y su capacidad para resistir las fuerzas tanto de compresión como de tracción son esenciales para su función en las superficies articulares de las articulaciones. Debido a que el cartílago es avascular, los nutrientes y el oxígeno deben difundirse a través del agua de hidratación presente en la matriz. La ineficacia de un sistema de este tipo requiere que la anchura de cartílago tenga un límite. Hay un recambio constante de los proteoglicanos del cartílago que cambia con la edad. Las hormonas y las vitaminas también influyen en el crecimiento, el desarrollo y la función del cartílago. Muchas de estas sustancias también afectan a la formación y al crecimiento del esqueleto (tabla 7.2).

Tabla 7.2

Efectos de las hormonas y las vitaminas sobre el cartílago hialino

Hormonas	Efectos
Tiroxina, testosterona y somatotropina (a través de factores de crecimiento similares a la insulina)	Estimulan el crecimiento del cartílago y la formación de matriz
Cortisona, hidrocortisona y estradiol	Inhiben el crecimiento del cartílago y la formación de matriz
Vitaminas	
Hipovitaminosis A	Reduce la anchura del cartílago de crecimiento
Hipervitaminosis A	Acelera la osificación del cartílago de crecimiento
Hipovitaminosis C	Inhibe la síntesis de la matriz y deforma la estructura del cartílago de crecimiento; produce escorbuto
Ausencia de vitamina D, que produce deficiencia de la absorción de calcio y fósforo	La proliferación de los condrocitos es normal, pero la matriz no se calcifica adecuadamente; produce raquitismo

Correlaciones clínicas

El cartílago hialino se degenera cuando los condrocitos se hipertrofian y mueren, y la matriz comienza a calcificarse. Este proceso es una parte normal e integral de la osificación endocondral. Sin embargo, también es un proceso natural del envejecimiento, que suele producir menor movilidad y dolor en las articulaciones.

Generalmente, la regeneración del cartílago es escasa, excepto en los niños. Las células condrogénicas del pericondrio entran en la lesión y forman nuevo cartílago. Si la lesión es grande, las células generan tejido conjuntivo denso y forman una cicatriz.

Cartílago elástico

El cartílago elástico se parece mucho al cartílago hialino, excepto en que su matriz y el pericondrio poseen fibras elásticas.

El **cartílago elástico** se localiza en el pabellón auricular, los conductos auditivos externo e interno, la epiglotis y la laringe (cartílago cuneiforme). En estado fresco, este cartílago tiene un aspecto amarillento y es más opaco que el cartílago hialino por la presencia de fibras elásticas (v. tabla 7.1).

La capa fibrosa externa del pericondrio es rica en fibras elásticas. La matriz posee abundantes fibras elásticas ramificadas, de finas a gruesas, intercaladas con haces de fibras de colágeno de tipo II, lo que le da mucha más flexibilidad que la matriz del cartílago hialino (figs. 7.5 y 7.6). Los condrocitos del cartílago elástico son más abundantes y grandes, y la matriz no es tan amplia como en el cartílago hialino, y los haces de fibras elásticas de la matriz territorial son más grandes y gruesos que los de la matriz interterritorial.

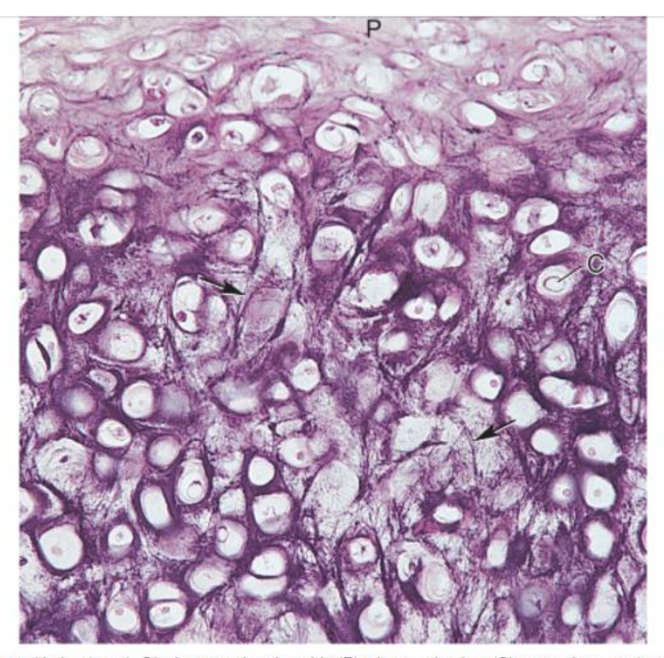


FIG. 7.5 Micrografía óptica del cartílago elástico (×132). Obsérvense el pericondrio (P) y los condrocitos (C) en sus lagunas (contraídas desde las paredes debido al procesamiento), algunas de las cuales contienen más de una célula, evidencia del crecimiento intersticial. Las fibras elásticas *(flechas)* están dispersas por todas partes.

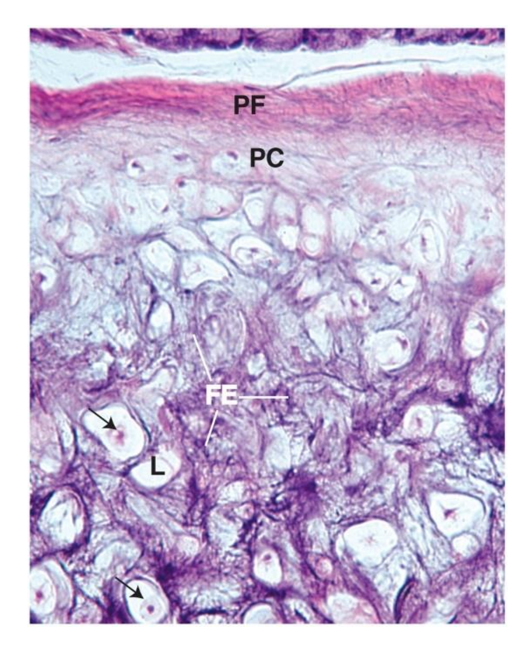


FIG. 7.6 Micrografía óptica a aumento medio del cartílago elástico. Obsérvense el pericondrio fibroso (PF) y el pericondrio celular (PC) y las diferencias en su población de células. Las lagunas (L) del cartílago tienen condrocitos *(flechas)* que se encogen durante la preparación, de modo que no ocupan la totalidad de la laguna, como lo haría en el cartílago vivo. Numerosas fibras elásticas (FE) están incluidas en la matriz gelatinosa (×270).

Fibrocartílago

El fibrocartílago, a diferencia de los cartílagos hialino y elástico, no posee pericondrio y su matriz tiene colágeno de tipo I.

El **fibrocartílago,** presente en los discos intervertebrales, en la sínfisis púbica y en los discos articulares, no posee pericondrio. Muestra una escasa cantidad de matriz (rica en condroitina-sulfato y dermatán-sulfato) y haces de colágeno de tipo I, que son acidófilos (fig. 7.7). Los condrocitos suelen estar alineados en filas paralelas que se alternan con haces de colágeno gruesos y densos, que son paralelos a las fuerzas de tracción que soporta este tejido (v. tabla 7.1).

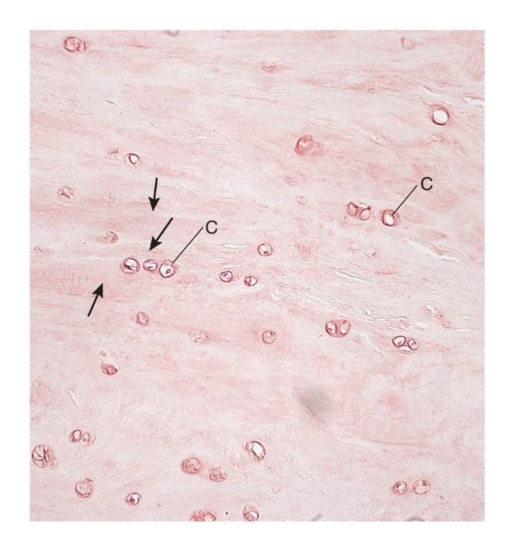


FIG. 7.7 Micrografía óptica del fibrocartílago (×132). Obsérvese la alineación de los condrocitos (C) en filas intercaladas con haces gruesos de fibras de colágeno *(flechas)*.

Generalmente, los condrocitos del fibrocartílago se originan a partir de fibroblastos que experimentan fuerzas de tracción crecientes y, por lo tanto, empiezan a fabricar proteoglicanos. A medida que la sustancia fundamental rodea el fibroblasto, la célula se queda aprisionada en su propia matriz y se diferencia en un condrocito.

Los discos intervertebrales representan un ejemplo de la organización del fibrocartílago. Están interpuestos entre el cartílago hialino que recubre la superficie articular de las vértebras sucesivas. Cada disco contiene un centro gelatinoso, llamado ***núcleo pulposo,*** formado por células que derivan de la notocorda situadas dentro de una matriz rica en ácido hialurónico. Estas células desaparecen en torno a los 20 años de edad. Gran parte del núcleo pulposo está rodeado por el **anillo fibroso,** capas de fibrocartílago cuyas fibras de colágeno de tipo I discurren verticalmente entre los cartílagos hialinos de las dos vértebras. Las fibras de las laminillas adyacentes están orientadas oblicuamente unas con respecto a las otras, proporcionando soporte al **núcleo pulposo** gelatinoso. El anillo fibroso proporciona resistencia contra las fuerzas de tracción, mientras que el núcleo pulposo resiste las fuerzas de compresión.

Correlaciones clínicas

Una hernia de disco hace referencia a un desgarro o rotura de las láminas del anillo fibroso a través del cual se extruye el núcleo pulposo gelatinoso. Este trastorno es más frecuente en las partes posteriores de los discos intervertebrales, en especial en la zona lumbar de la espalda, donde el disco puede dislocarse o deslizarse. Un «disco deslizado» produce dolor intenso y persistente en la zona lumbar y las extremidades, porque comprime los nervios de la columna vertebral inferior.

Hueso

El hueso es un tejido conjuntivo especializado cuya matriz extracelular está calcificada, encerrando las células que la secretan.

Los huesos son el marco estructural primario para el apoyo y la protección de los órganos del cuerpo, como el cerebro, la médula espinal y las estructuras del interior de la cavidad torácica, es decir, los pulmones y el corazón. También tienen una cavidad central, la **cavidad medular,** que alberga la **médula ósea,** un órgano hematopoyético. Asimismo, actúan como palancas para los músculos unidos a ellos, lo que multiplica la fuerza muscular para lograr el movimiento. Además, el hueso es un reservorio de varios minerales del organismo; por ejemplo, almacena aproximadamente el 99% del calcio del cuerpo.

Aunque el **hueso** es una de las sustancias más duras del cuerpo, es un tejido dinámico que cambia constantemente en función del estrés al que se le somete. Así pues, las presiones aplicadas al hueso provocan su resorción, y la tensión aplicada sobre él genera el desarrollo de hueso nuevo.

La superficie externa del hueso, excepto en las articulaciones sinoviales, está recubierta por un **periostio,** que consiste en una capa externa de tejido conjuntivo fibroso denso y una capa celular interna que contiene **células osteoprogenitoras (osteogénicas),** así como **osteoblastos** ocasionales. Los haces de fibras de colágeno del periostio, conocidas como **fibras de Sharpey,** se incrustan en la superficie externa del hueso, y aseguran así el periostio a la superficie del hueso. La cavidad central está recubierta por el **endostio,** un tejido conjuntivo fino especializado formado por una monocapa de **células osteoprogenitoras** y **osteoblastos.**

Las células del hueso comprenden **células osteoprogenitoras,** que se diferencian en **osteoblastos.** Los osteoblastos son responsables de la secreción de la matriz y a la larga de su calcificación. Cuando estas células están rodeadas por la matriz, se vuelven quiescentes y se conocen como **osteocitos,** albergados en espacios conocidos como **lagunas.** Otras células del hueso, conocidas como **osteoclastos**, son células gigantes multinucleadas derivadas de los precursores de la médula ósea fusionados. Los osteoclastos se encargan de la resorción y remodelación óseas.

Debido a que el hueso es un tejido duro, se utilizan dos métodos para prepararlo para su estudio. Pueden prepararse **secciones descalcificadas** descalcificando el hueso en una solución ácida para eliminar las sales de calcio. Después, el tejido puede fijarse, seccionarse y teñirse de la forma habitual. Las **secciones pulidas** se preparan mediante abrasión, serrando primero el hueso sin descalcificar en cortes finos y puliendo después las secciones con abrasivos entre placas de vidrio. Cuando la sección es lo suficientemente fina, se monta para estudiarla con el microscopio óptico. Todos los sistemas tienen inconvenientes. En las secciones descalcificadas, los osteocitos están distorsionados por el baño de ácido descalcificante; en las secciones pulidas se destruyen las células, y las lagunas y los canalículos se llenan de restos de hueso.

Matriz ósea

La matriz ósea tiene constituyentes tanto inorgánicos como orgánicos.

Componente inorgánico

Los constituyentes inorgánicos del hueso son cristales de hidroxiapatita de calcio, formados principalmente por calcio y fósforo.

La parte inorgánica del hueso, que constituye alrededor del 65% de su peso seco, está formada principalmente por calcio y fósforo, junto con otros componentes, como bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio. El calcio y el fósforo existen principalmente en forma de **cristales de hidroxiapatita** [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], pero el fosfato de calcio también está presente en una forma amorfa. Los cristales de hidroxiapatita (de 40 nm de longitud × 25 nm de ancho y 1,5-3 nm de grosor) están dispuestos de una forma ordenada a lo largo de las fibras de colágeno de tipo I. Se depositan en las regiones comunicantes *(gap regions)* del colágeno, pero también están presentes a lo largo de las regiones de solapamiento. La superficie libre de los cristales está rodeada de sustancia fundamental amorfa. Los iones de la superficie de los cristales atraen moléculas de H_2O y forman así una **capa de hidratación** alrededor de los cristales que permite el intercambio de iones con el líquido extracelular.

Cuando el hueso está descalcificado (es decir, se ha extraído todo el mineral del hueso), sigue conservando su forma original, pero llega a ser tan flexible que puede doblarse como un trozo de caucho. Si se extrae el componente orgánico, el esqueleto mineralizado conserva su forma original, pero se vuelve muy frágil y puede romperse con facilidad.

Componente orgánico

El componente orgánico que predomina en el hueso es el colágeno de tipo I.

El **componente orgánico** de la matriz ósea constituye aproximadamente el 35% del peso seco del hueso; contiene fibras que son casi exclusivamente colágeno de tipo I (con una pequeña cantidad de colágeno de tipo V, VII, XI y XII).

El **colágeno** constituye aproximadamente el 80-90% del componente orgánico del hueso. Se forma en grandes haces (de 50-70 nm de diámetro) que muestran la periodicidad típica de 67 nm. El colágeno de tipo I del hueso es muy reticulado, lo que impide extraerlo fácilmente.

El hecho de que la matriz ósea se tiña con el reactivo ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) y muestre ligera metacromasia indica la presencia de GAG sulfatados, predominantemente condroitina-sulfato y queratán-sulfato. Estos forman pequeñas moléculas de proteoglicanos con núcleos proteínicos cortos a los que se unen covalentemente los GAG. Los proteoglicanos están unidos de forma no covalente a través de proteínas de enlace al **ácido hialurónico,** formando **agrecanos compuestos** muy grandes. Sin embargo, la abundancia de colágeno hace que la matriz sea acidófila.

En la matriz ósea también hay varias glicoproteínas. Parece que son exclusivas del hueso y comprenden la **osteocalcina** (que se une a la hidroxiapatita) y la **osteopontina,** que también se une a la hidroxiapatita, pero tiene más sitios de unión para otros componentes, así como para las integrinas presentes en los osteoblastos y los osteoclastos. La vitamina D estimula la síntesis de estas glicoproteínas. La **sialoproteína ósea,** otra proteína de la matriz, tiene sitios de unión para componentes de la matriz y las integrinas de los osteoblastos y los osteocitos, lo que indica su participación en la adhesión de estas células a la matriz ósea.

Células del hueso

Las células del hueso son las células osteoprogenitoras, los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos (figs. 7.8 y 7.9).

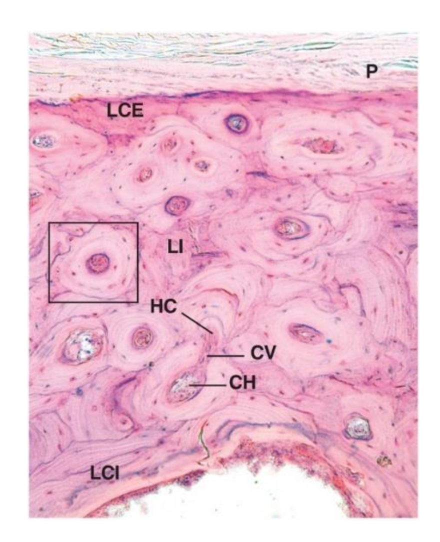


FIG. 7.8 Se trata de un corte transversal a bajo aumento de una costilla humana descalcificada. Obsérvese que son claramente evidentes los cuatro sistemas laminares: la lámina circunferencial externa (LCE) justo por debajo del periostio (P); la lámina circunferencial interna (LCI), rodeando la cavidad medular; las numerosas osteonas, una de las cuales está dentro del recuadro, y la lámina intersticial (LI) intercalada entre las osteonas. Cada osteona tiene su propio conducto de Havers (CH) y estos conductos se interconectan por conductos de Volkmann (CV) observables ocasionalmente.

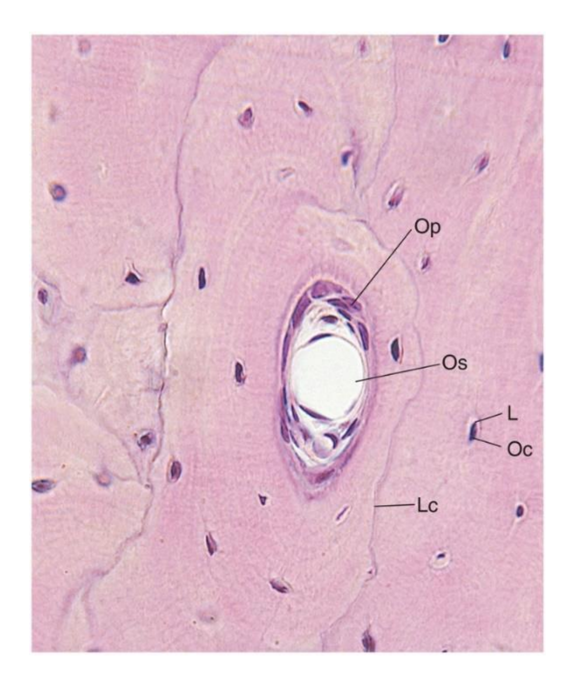


FIG. 7.9 Micrografía óptica de hueso compacto descalcificado (×540). Pueden observarse osteocitos (Oc) en las lagunas (L). Obsérvense también el vaso sanguíneo (Os) y las células osteoprogenitoras (Op) en el conducto de Havers de la osteona, así como las líneas de cemento (Lc) que rodean por completo las osteonas.

Células osteoprogenitoras

Las células osteoprogenitoras derivan de células mesenquimatosas embrionarias y conservan su capacidad para la mitosis.

Las **células osteoprogenitoras** se encuentran en la capa celular interna del periostio, revistiendo los conductos de Havers y en el endostio (v. fig. 7.9). Estas células, derivadas del mesénquima embrionario, permanecen en su lugar durante toda la vida posnatal, pueden someterse a la división mitótica y tienen el potencial para diferenciarse en osteoblastos. Además, en ciertas condiciones de baja tensión de oxígeno, pueden diferenciarse en células condrogénicas. Tienen forma de huso y un núcleo ovalado de color pálido. Su escaso citoplasma, de color pálido, contiene poco retículo endoplasmático rugoso (RER) y un aparato de Golgi poco desarrollado, pero una gran cantidad de ribosomas libres. Estas células son más activas durante el período de crecimiento óseo intenso.

Osteoblastos

Los osteoblastos no solo sintetizan la matriz orgánica del hueso, sino que también poseen receptores para la hormona paratiroidea.

La **proteína morfogénica ósea 6** (**BMP-6,** *bone morphogenic protein-6*), así como en cierta medida BMP-2 y BMP-4, y el **factor de crecimiento transformante β** (**TGF-β,** *transforming growth factor-β*) inducen a las células osteoprogenitoras a diferenciarse en osteoblastos, las células que sintetizan y secretan los componentes orgánicos de la **matriz ósea (osteoide):** colágeno de tipo I y algo de colágeno de tipo V, glicoproteínas y proteoglicanos. Los osteoblastos también sintetizan el **ligando del receptor para la activación del factor nuclear κB** (**RANKL,** *receptor for the activation of nuclear factor kappa B ligand*), el **factor estimulante de colonias de macrófagos** (**M-CSF,** *macrophage colony-stimulating factor*), la **fosfatasa alcalina,** el **factor de crecimiento similar a la insulina 1** (**IGF-1,** *insulin-like growth factor-1*) y los **receptores de la hormona paratiroidea** (**PTH,** *parathyroid hormone*); todos ellos se sitúan en sus membranas plasmáticas. Estas células también fabrican y liberan otras macromoléculas, como:

- **Osteocalcina,** una molécula de señalización responsable de la mineralización del hueso.
- **Osteonectina,** una glicoproteína que colabora en la unión de los cristales de hidroxiapatita de calcio con el colágeno.
- **Osteopontina,** que colabora en la formación de la zona de sellado de los osteoclastos (v. apartado «Morfología de los osteoclastos»).
- **Sialoproteína ósea,** que ayuda a los osteoblastos a adherirse a la matriz ósea, y
- **Osteoprotegerina (OPG),** una glicoproteína que puede unirse al RANKL e interferir así en la formación de los osteoclastos.

Los osteoblastos se localizan en la superficie del hueso en una disposición laminar de células cúbicas a cilíndricas (fig. 7.10). Cuando secretan matriz activamente, muestran un citoplasma basófilo.

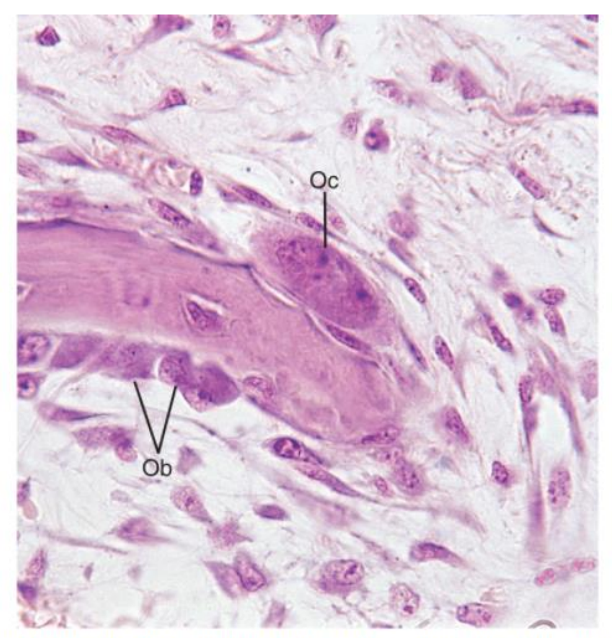


FIG. 7.10 Micrografía óptica de la osificación intramembranosa (×540). Los osteoblastos (Ob) recubren la espícula ósea donde secretan osteoide sobre el hueso. Pueden observarse osteoclastos (Oc) alojados en las lagunas de Howship.

Los orgánulos de los osteoblastos están polarizados de manera que el núcleo se encuentra lejos de la región con actividad secretora, que alberga los gránulos secretores que se cree que contienen precursores de la matriz.

En las micrografías electrónicas se aprecia RER abundante, un aparato de Golgi bien desarrollado (fig. 7.11A) y numerosas vesículas de secreción positivas para la tinción de PAS. Los osteoblastos extienden prolongaciones cortas, que contactan con las de los osteoblastos vecinos y prolongaciones largas que hacen contacto con las de los osteocitos. Aunque estas prolongaciones forman **uniones comunicantes** *(gap junctions)* entre sí, el número de estos contactos entre los osteoblastos es mucho menor que los existentes entre los osteocitos. Tras la exocitosis de los productos de secreción de los osteoblastos, cada célula se rodea de la matriz ósea que acaba de producir. Cuando esto ocurre, la célula encerrada se denomina **osteocito** y el espacio que ocupa se conoce como **laguna.** La mayor parte de la matriz ósea se calcifica, pero los osteoblastos y los osteocitos siempre están separados de la sustancia calcificada por una capa delgada no calcificada conocida como **osteoide** (matriz ósea no calcificada).

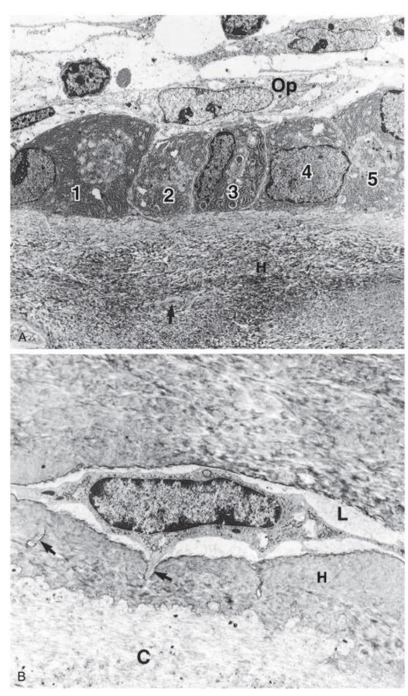


FIG. 7.11 Micrografía electrónica de células formadoras de hueso. (A) Obsérvense los cinco osteoblastos (numerados del 1 al 5) alineados en la superficie del hueso (H) con abundante retículo endoplasmático rugoso. La *flecha* indica la prolongación de un osteocito en un canalículo. La célula con el núcleo alargado que se encuentra encima de los osteoblastos es una célula osteoprogenitora (Op) (×2.500). (B) Obsérvese el osteocito en su laguna (L) con sus prolongaciones que se extienden en el canalículo (×1.000). *C,* cartílago. (Tomado de Marks SC Jr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat.* 1988;183:1-44. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

FIG. 7.11 Micrografía electrónica de células formadoras de hueso. (A) Obsérvense los cinco osteoblastos (numerados del 1 al 5) alineados en la superficie del hueso (H) con abundante retículo endoplasmático rugoso. La *flecha* indica la prolongación de un osteocito en un canalículo. La célula con el núcleo alargado que se encuentra encima de los osteoblastos es una célula osteoprogenitora (Op) (×2.500). (B) Obsérvese el osteocito en su laguna (L) con sus prolongaciones que se extienden en el canalículo (×1.000). *C*, cartílago. (Tomado de Marks SC Jr, Popoff SN. Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *Am J Anat.* 1988;183:1-44. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Los osteoblastos superficiales que dejan de formar matriz entran en un estado de reposo, adoptan una forma plana y se conocen como **células de recubrimiento óseo.** Aunque estas células parecen ser similares a las células osteoprogenitoras, lo más probable es que sean incapaces de dividirse, pero pueden reactivarse a la forma secretora con el estímulo adecuado (tabla 7.3).

Tabla 7.3

Citocinas derivadas de osteoblastos

Citocina	**Función**
Fosfatasa alcalina	Favorece la mineralización de la matriz ósea
Proteína morfogénica ósea	Estimula la conversión de las células osteoprogenitoras en osteoblastos
Sialoproteína ósea	Facilita la adherencia de los osteoblastos a la matriz ósea
Factor de crecimiento similar a la insulina 1	Favorece la formación de hueso
Interleucina 1	Estimula la mitosis de los precursores de los osteoclastos
Interleucina 6	Recluta e induce la conversión en osteoclastos de sus precursores
Factor estimulante de las colonias de macrófagos	Estimula la formación de precursores de osteoclastos y les induce a expresar RANK en sus membranas celulares
Osteocalcina	Estimula la mineralización de la matriz ósea
Factor estimulante de osteoclastos	Estimula los osteoclastos en volverse activos y resorber hueso
Osteonectina	Facilita la unión de la hidroxiapatita cálcica al colágeno de tipo I
Osteopontina	Ayuda a los osteoclastos en su formación de la zona de sellado
Osteoprotegerina	Inhibe la formación de osteoclastos al unirse a RANKL
Receptor de la PTH	La unión de la hormona paratiroidea induce a los osteoblastos a secretar RANKL
RANKL	Fomenta la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos
TGF-β	Estimula la conversión en osteoblastos de las células osteoprogenitoras

RANK, receptor para la activación del factor nuclear κ; *RANKL*, ligando del receptor para la activación del factor nuclear κ-β; *TGF-β*, factor de crecimiento transformante β.

Correlaciones clínicas

1. La membrana plasmática de los osteoblastos es rica en **fosfatasa alcalina.** Durante la osificación activa, estas células secretan gran cantidad de esta enzima, y elevan así su concentración sanguínea. Por tanto, el clínico puede hacer el seguimiento de la osificación midiendo estos valores.
2. Las personas que tienen mutaciones en los genes que codifican para el TGF-β, que comportan que el factor siempre esté activo, tienen la **enfermedad de Camurati-Engelmann,** un trastorno hereditario autosómico dominante poco frecuente. Generalmente, se manifiesta al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta, y se caracteriza por un exceso de osteoblastos muy activos, por lo que los huesos de las extremidades son muy gruesos. En algunos pacientes también afecta a los huesos del cráneo y de la cadera. Produce un dolor intenso en los huesos y los músculos de la pierna. Además, los músculos de las extremidades pueden debilitarse, lo que, junto con el dolor, hace que muchas personas afectadas se «contoneen» al caminar.

Los osteoblastos tienen varios factores en sus membranas plasmáticas; los más importantes son las integrinas y los ***receptores de la PTH.*** Cuando la PTH se une a estos receptores, estimula los osteoblastos para que secreten ***RANKL,*** un factor que induce la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos. Los osteoblastos también secretan un ***factor estimulante de osteoclastos,*** que activa los osteoclastos para que resorban el hueso, y también enzimas que eliminan el osteoide para que así los osteoclastos puedan entrar en contacto con la superficie ósea mineralizada.

Osteocitos

Los osteocitos son las células óseas maduras derivadas de los osteoblastos que quedaron atrapados en sus lagunas.

Los **osteocitos** son las células óseas maduras, transformadas a partir de los osteoblastos bajo la influencia de dos factores de transcripción, **Cbfa1/Runx2** y **osterix,** cuya expresión parece depender de la presencia de BMP-2. Cuando los osteoblastos se transforman en osteocitos ya no expresan fosfatasa alcalina en sus membranas celulares. Se convierten en células planas, de forma lenticular, atrapadas en sus **lagunas** dentro de la matriz ósea calcificada (v. figs. 7.9B y 7.11B). Sus núcleos están aplanados y su citoplasma es pobre en orgánulos, con poco RER y un aparato de Golgi notablemente reducido.

Irradiando en todas las direcciones desde la laguna hay espacios estrechos, como túneles **(canalículos),** que albergan las prolongaciones citoplásmicas de los osteocitos. Estas prolongaciones están en contacto con las de los osteocitos vecinos formando las **uniones comunicantes.** Los canalículos también contienen líquido extracelular que transporta nutrientes y metabolitos, que nutren los osteocitos.

El espacio entre el plasmalema del osteocito y las paredes de las lagunas y los canalículos, que se conoce como ***espacio periosteocítico,*** está ocupado por líquido extracelular. Teniendo en cuenta la amplia red de canalículos y el gran número de osteocitos presentes en el esqueleto de una persona promedio (unos 20.000-30.000 osteocitos/mm^3 de hueso), se ha calculado que el volumen del espacio periosteocítico y la superficie de las paredes son, asombrosamente, de 1,3 l y de hasta 5.000 m^2, respectivamente. Se calcula que este volumen de líquido extracelular que ocupa el espacio periosteocítico está expuesto hasta a 20 g de calcio intercambiable que puede ser resorbido desde las paredes de estos espacios. Si las concentraciones de calcio en el líquido extracelular de sus lagunas son bajas (lo cual refleja la concentración de calcio en la sangre), los osteocitos secretan **esclerostina,** una hormona paracrina que inhibe la formación de hueso y estimula la resorción ósea, aumentando así la concentración sanguínea de calcio. El calcio resorbido llega al torrente sanguíneo y asegura el mantenimiento de los niveles de calcio adecuados.

Aunque los osteocitos parecen células inactivas, secretan sustancias necesarias para el mantenimiento de los huesos. Estas células también se han relacionado con la **mecanotransducción,** en la que responden a los estímulos que producen tensión sobre el hueso mediante la liberación de **monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), osteocalcina** e **IGF.** La liberación de estos y otros factores facilita el reclutamiento de **células osteoprogenitoras** para ayudar en la remodelación del esqueleto (adición de más hueso) no solo durante el crecimiento y el desarrollo, sino también durante la redistribución a largo plazo de las fuerzas que actúan sobre el esqueleto. Un ejemplo de esta remodelación resulta evidente cuando se comparan los esqueletos masculino y femenino, ya que las inserciones de los músculos suelen estar mejor definidas en el esqueleto masculino que en el femenino.

Correlaciones clínicas

Aunque el hueso se remodela constantemente durante la vida del individuo y los osteocitos tienen una vida útil muy larga, de aproximadamente 25 años, estas células sufren apoptosis cuando envejecen, de modo que cuando una persona tiene aproximadamente 80 años de vida, el 75% de la población de osteocitos han muerto. Cuando los osteocitos experimentan la apoptosis y se desintegran en cuerpos apoptóticos, liberan RANKL, una citocina que estimula la formación y la activación de los osteoclastos. Los osteocitos jóvenes liberan TGF-β, que suprime la resorción ósea. Sin embargo, cuando estas células envejecen, liberan cantidades cada vez más reducidas de TGF-β, y permiten así que aumente la actividad osteoclástica, lo que da lugar a un aumento de la resorción ósea. Por tanto, cuando envejecen, las personas pierden masa ósea como resultado de alteraciones osteocíticas relacionadas con la edad.

Osteoclastos

Los osteoclastos son células multinucleadas que se originan a partir de progenitores de granulocitos-macrófagos y participan en la resorción ósea.

El precursor de los osteoclastos se origina en la médula ósea. Los osteoclastos tienen receptores para el factor estimulante de osteoclastos, el factor estimulante de colonias 1, la OPG, el receptor para la activación del factor nuclear κB (RANK) y la calcitonina, entre otros. Los osteoclastos son responsables de la resorción ósea; es probable que una vez que terminan de realizar este proceso se sometan a apoptosis.

Morfología de los osteoclastos

Los osteoclastos son células multinucleadas, móviles, grandes, de 150 μm de diámetro, que contienen hasta 50 núcleos, con un citoplasma acidófilo (v. fig. 7.10). Estas células se originan a partir de un precursor en la médula ósea, el **preosteoclasto,** un miembro de las denominadas ***células del sistema fagocítico mononuclear,*** a partir de las cuales se originan los monocitos. El destino de los **preosteoclastos** está bajo la influencia de los osteoblastos, los cuales secretan cuatro moléculas de señalización que regulan su diferenciación a osteoclastos.

- La primera de estas señales, el **M-CSF,** se une a un receptor en el precursor de osteoclastos, induciéndolo a proliferar y expresar el **RANK** en su membrana celular. Otra molécula de señalización, el **RANKL,** expresada en la membrana plasmática de los osteoblastos, se une al **RANK** de la membrana de los precursores de osteoclastos, provocando la diferenciación de estas células en osteoclastos multinucleados y, junto con el factor estimulador de los osteoclastos, los activa, aumentando la resorción ósea.
- La segunda molécula de señalización derivada de los osteoblastos, el factor de crecimiento **interleucina 6 (IL-6),** facilita el reclutamiento y la diferenciación de los osteoclastos.
- La tercera molécula de señalización liberada por los osteoblastos es la **interleucina 1 (IL-1),** que estimula la proliferación de los precursores de los osteoclastos.
- La cuarta molécula de señalización, la **osteoprotegerina (OPG)**, un miembro de la familia del **receptor del factor de necrosis tumoral** (**TNFR,** *tumor necrosis factor receptor*), puede actuar como un señuelo mediante la interacción con el RANKL, impidiendo así que se una a los macrófagos e inhibiendo la formación de osteoclastos.

Por tanto, el RANKL, el RANK y la OPG regulan el metabolismo óseo y la actividad osteoclástica. La **OPG** no solo es producida por los osteoblastos, sino también por células de muchos otros tejidos, como el sistema cardiovascular, los pulmones, los riñones, el intestino, las células hematopoyéticas y las células inmunitarias. Por tanto, no es sorprendente que su expresión esté regulada por varias citocinas, péptidos, hormonas y fármacos. En el hueso, la OPG no solo inhibe la diferenciación de los osteoclastos, sino que también suprime su capacidad para la resorción ósea.

Los osteoclastos ocupan unas depresiones poco profundas de la superficie del hueso llamadas ***lagunas de Howship*** **(bahías de resorción),** que identifican regiones de resorción ósea. Un osteoclasto activo en la resorción ósea puede subdividirse en cuatro regiones morfológicamente reconocibles:

1. La **zona basal,** que se encuentra más alejada de la laguna de Howship, aloja la mayoría de los orgánulos, con varios núcleos y sus aparatos de Golgi y centríolos asociados. Las mitocondrias, el RER y los polisomas se distribuyen por toda la célula, pero son más numerosos cerca del borde en cepillo.
2. El **borde en cepillo** es la parte de la célula que participa directamente en la resorción ósea. Sus prolongaciones digitiformes son activas y dinámicas, cambian de configuración continuamente cuando se proyectan en el compartimento de resorción, que se conoce como ***compartimento subosteoclástico.*** El aspecto citoplasmático del plasmalema del borde en cepillo muestra una capa parecida a cerdas, espaciadas regularmente, que aumenta el grosor de la membrana plasmática de esta región. A medida que la resorción progresa y el compartimento subosteoclástico aumenta de tamaño, se convierte en lo que se conoce como **laguna de Howship.**
3. La **zona clara** es la región de la célula que rodea inmediatamente la periferia del borde en cepillo. No tiene orgánulos, pero contiene muchos filamentos de actina que forman un **anillo de actina** que parece contribuir a que las integrinas del plasmalema de la zona clara mantengan el contacto con la periferia ósea de la laguna de Howship. De hecho, la membrana plasmática de esta región está tan estrechamente adherida al hueso que sus moléculas de integrina, junto con la **osteopontina,** forman la **zona de sellado** del compartimento subosteoclástico. Así, la zona clara aísla el compartimento subosteoclástico de la región circundante, estableciendo un microentorno cuyo contenido puede ser regulado por las actividades celulares. Para que el osteoclasto pueda resorber el hueso, primero debe formarse el anillo de actina; su formación puede ser facilitada por el **RANKL.** Después se forma el borde en cepillo, cuyas prolongaciones digitiformes aumentan la superficie del plasmalema en la región de resorción ósea, facilitando dicho proceso.
4. La **zona vesicular** del osteoclasto está entre la zona basal y el borde en cepillo. Se compone de numerosas vesículas endocíticas y exocíticas que transportan enzimas lisosomales y metaloproteinasas dentro del compartimento subosteoclástico y los productos de la degradación ósea dentro de la célula (figs. 7.12 y 7.13).

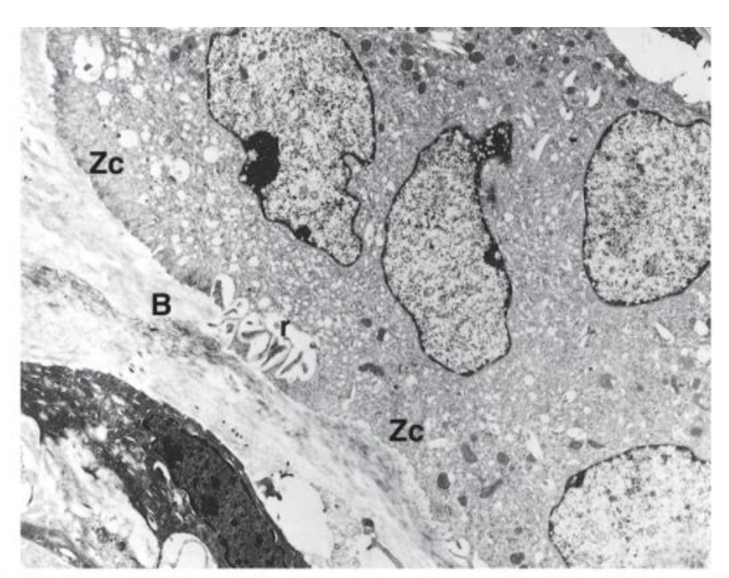


FIG. 7.12 Micrografía electrónica de un osteoclasto. Obsérvese la zona clara (Zc) a ambos lados del borde en cepillo (B) de esta célula multinucleada. (Tomado de Marks SC Jr, Walker DG. The hematogenous origin of osteoclasts. Experimental evidence from osteopetrotic [microphthalmic] mice treated with spleen cells from beige mouse donors. *Am J Anat.* 1981;161:1-10. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

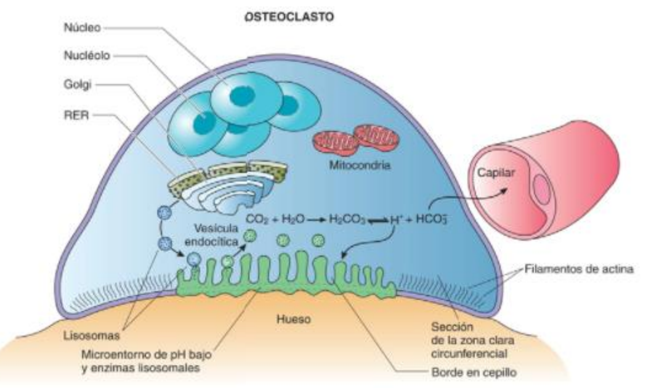


FIG. 7.13 Diagrama esquemático que ilustra la función de los osteoclastos. *RER,* retículo endoplasmático rugoso. (Tomado de Gartner LP, Hiatt JL, Strum JM. *Cell Biology and Histology [Board Review Series].* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:100.)

Mecanismo de resorción ósea

Los osteoclastos deben ser activados por el factor estimulante de osteoclastos antes de que puedan ser capaces de resorber hueso. Además, los osteoblastos deben resorber el osteoide que los separa de la superficie ósea calcificada, y después tienen que migrar desde esa superficie. Los osteoclastos activados pueden ocupar entonces la superficie del hueso recién liberado y alterar su morfología para mostrar las cuatro zonas descritas anteriormente. Se debe establecer la zona de sellado, aislando el compartimento subosteoclástico del medio externo; a continuación puede formarse el borde en cepillo. Las prolongaciones digitiformes expresan acuaporinas, bombas de protones y canales de Cl^- en su plasmalema.

Dentro del citosol de los osteoclastos, la enzima anhidrasa carbónica cataliza la formación intracelular de ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua. El ácido carbónico se disocia dentro de las células en iones H^+ e iones bicarbonato, HCO_3^-. Los iones bicarbonato, acompañados por iones Na^+, atraviesan el plasmalema de la zona basal, donde actúan para tamponar el ácido clorhídrico que pueda escapar del compartimento subosteoclástico; el exceso de bicarbonato entra en los capilares cercanos. Las bombas de protones en el plasmalema del borde en cepillo de los osteoclastos transportan activamente iones H^+ dentro del compartimento subosteoclástico, y los iones Cl^- los siguen pasivamente y se combinan con los iones H^+ para formar HCl, reduciendo así el pH del compartimento subosteoclástico. El agua procedente de las células entra en el compartimento subosteoclástico a través de las acuaporinas del plasmalema del borde en cepillo. El componente inorgánico de la matriz ósea se disuelve cuando el entorno se vuelve ácido; los minerales liberados entran en el citoplasma de los osteoclastos, desde donde llegan a los capilares cercanos.

Los osteoclastos secretan **hidrolasas lisosomales, catepsina K** y **metaloproteinasas de la matriz,** como **colagenasa** y **gelatinasa** en el compartimento subosteoclástico para degradar los componentes orgánicos de la matriz ósea descalcificada. Los productos de la degradación son endocitados por los osteoclastos y se digieren en el citoplasma de los osteoclastos, formando aminoácidos, monosacáridos y disacáridos, que después se liberan en los capilares cercanos (v. fig. 7.13).

Correlaciones clínicas

La **osteoporosis** es un trastorno del sistema esquelético en el que la densidad mineral del hueso está disminuida hasta tal punto que aumenta la posibilidad de una fractura. Las personas candidatas potenciales a este trastorno son las mujeres posmenopáusicas y los varones de edad avanzada. Hay aproximadamente 200 millones de personas diagnosticadas de osteoporosis, de las que casi 9 millones han sufrido fracturas, normalmente vertebrales, de cadera o del brazo. Debido al envejecimiento de la población es probable que estas cifras vayan en aumento. Hay dos categorías de osteoporosis: osteoporosis primaria, que abarca los tipos I (posmenopáusica) y II (senil), y la osteoporosis secundaria, que se debe a procesos médicos como malabsorción, déficit de vitamina D o déficit de calcio; determinados fármacos, como glucocorticoides, inhibidores de la aromatasa o medicación quimioterapéutica; o trastornos endocrinos, como hiperparatiroidismo, hipogonadismo o insuficiencia ovárica precoz. Las personas que están en situación de riesgo, como todas las mujeres mayores de 65 años y todos los varones mayores de 75 años, deben someterse a una medición de la **densidad mineral ósea (DMO)** con el fin de prevenir el riesgo de fracturas. La frecuencia de las determinaciones de la DMO depende de los resultados de la primera medición y de la valoración de los resultados por parte del médico. El tratamiento de la osteoporosis se da a distintos niveles: medidas preventivas para reducir las situaciones de riesgo en el hogar; medidas correctoras para mejorar la visión y el equilibrio en los pacientes de edad avanzada; monitorización y posiblemente eliminación de fármacos que puedan interferir en el estado de alerta y del equilibrio, y modificación del estilo de vida, como iniciar un programa de deshabituación del tabaquismo, reducir el consumo de alcohol y garantizar una dieta equilibrada adecuada. Además, el paciente debe recibir uno de los dos tipos de medicación contra la osteoporosis: **fármacos anabolizantes** (que aumentan la formación de hueso) o **fármacos antirresorción** (que disminuyen la resorción ósea). Desafortunadamente, todos estos fármacos se acompañan de efectos secundarios, entre los que destacan el riesgo de neoplasias, problemas cardiovasculares, fracturas femorales atípicas, ictus, tromboembolias y otros cuadros.

Hormonas del sistema endocrino que controlan la resorción ósea

La actividad de resorción ósea de los osteoclastos está regulada por dos hormonas, la **PTH** y la **calcitonina.** La PTH se libera de la **glándula paratiroidea** cuando las concentraciones sanguíneas de calcio caen por debajo de aproximadamente 8,8 mg/dl (en los adultos). Actúa de forma indirecta mediante la unión a receptores de PTH en los osteoblastos. Estas células responden liberando los factores antes mencionados para reclutar y activar los osteoclastos para resorber el hueso, lo que aumenta la concentración sanguínea de calcio. La calcitonina, liberada por las **células C (células parafoliculares)** de la **glándula tiroidea,** tiene un efecto contrario. Cuando la concentración sanguínea de calcio está por encima de alrededor de 10,5 mg/dl (en los adultos), se libera calcitonina que se une directamente a los receptores de calcitonina en los osteoclastos y hace que se produzca la apoptosis, lo que aumenta la concentración sanguínea de calcio.

Correlaciones clínicas

La **osteopetrosis,** que no debe confundirse con la osteoporosis, es un trastorno genético en el que los osteoclastos no poseen bordes en cepillo, posiblemente debido a mutaciones del gen que codifica la IL-6. Por tanto, estos osteoclastos no pueden resorber el hueso y en las personas con osteopetrosis se produce un aumento de la densidad ósea. Los pacientes con este trastorno suelen presentar anemia como resultado de la disminución del espacio medular, así como ceguera, sordera y afectación de los pares craneales debido al atrapamiento de los nervios causado por el estrechamiento de los orificios que alojan dichos nervios.

La **osteonecrosis (necrosis avascular)** es una enfermedad del hueso secundaria a problemas vasculares por una obstrucción de la vascularización del hueso que provoca la muerte y, a la larga, el hundimiento de esta parte del hueso. La osteonecrosis ocurre sobre todo en personas situadas en la franja de los 30 a los 50 años de edad y afecta al húmero, el hombro, el fémur, las rodillas y los tobillos. Desafortunadamente, la osteonecrosis suele ser asintomática hasta que la situación es muy grave. Después, esta región del hueso puede desarrollar dolor, que progresa de forma gradual, lo que indica cuadros de empeoramiento. La causa de este cuadro es una disminución o una interrupción completa del flujo sanguíneo, secundaria a diversos cuadros médicos, incluida la enfermedad de depósito lisosomal conocida como enfermedad de Gaucher, la drepanocitosis, la diabetes y la pancreatitis; las fracturas o las luxaciones articulares, que pueden lesionar la vascularización regional, y enfermedades como arterioesclerosis o aterosclerosis. Hay ciertos factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de osteonecrosis, entre los que destacan un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoides, el alcoholismo, el tabaquismo, la radioterapia y el trasplante renal.

Estructura ósea

Los huesos se clasifican según su forma anatómica en largos, cortos, planos, irregulares y sesamoideos.

Los huesos se clasifican según su forma. Los **huesos largos** tienen un eje situado entre dos cabezas (p. ej., la tibia). Los **huesos cortos** tienen más o menos la misma anchura y longitud (p. ej., huesos carpianos de la muñeca). Los **huesos planos** son planos, delgados y con forma de placa (p. ej., los huesos que forman la caja del cerebro del cráneo). Los **huesos irregulares** tienen una forma irregular que no encaja en las otras clases (p. ej., esfenoides y etmoides dentro del cráneo). Los **huesos sesamoideos,** con forma de semillas de sésamo, se desarrollan dentro de los tendones, aumentando la ventaja mecánica para el músculo (p. ej., la rótula) a través de una articulación.

Observación macroscópica del hueso

Las observaciones macroscópicas de un hueso largo, como el fémur, cortado longitudinalmente revelan dos tipos diferentes de estructura ósea. El hueso muy denso de la superficie exterior es **hueso compacto,** mientras que la parte porosa que recubre la cavidad ósea es **hueso esponjoso** (fig. 7.14).

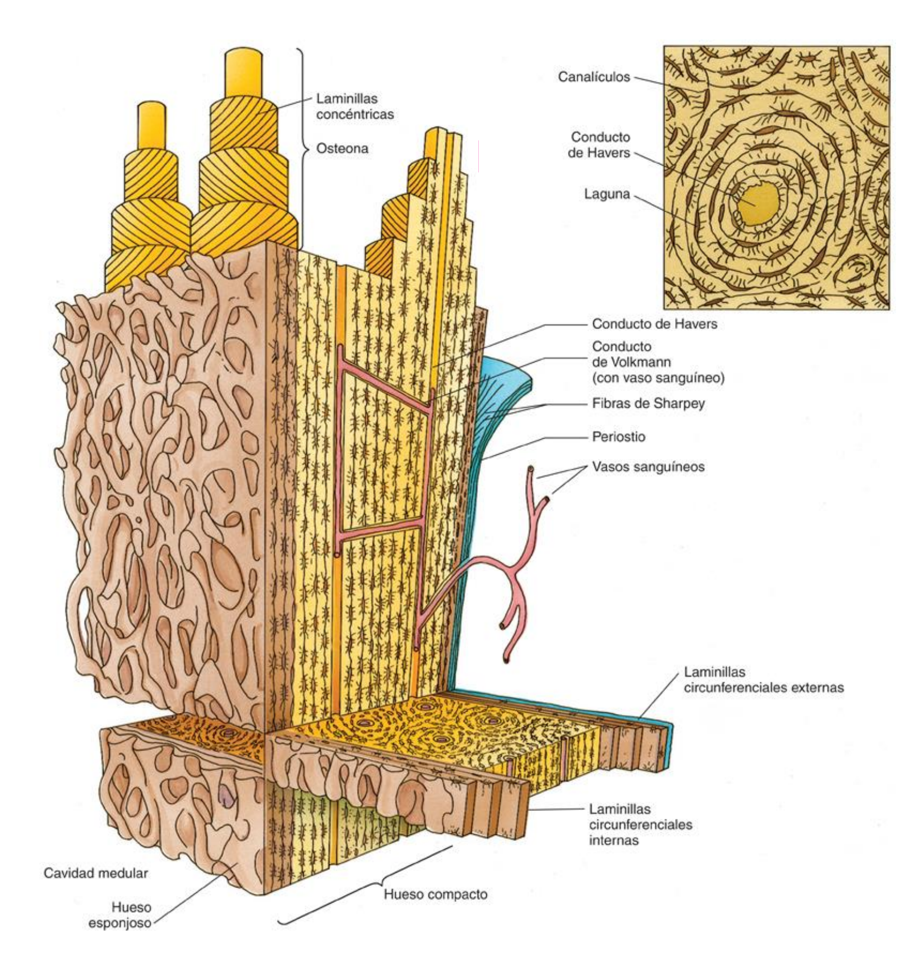


FIG. 7.14 Diagrama del hueso que ilustra el hueso cortical compacto, las osteonas, las laminillas, los conductos de Volkmann, los conductos de Havers, las lagunas, los canalículos y el hueso esponjoso.

Las **trabéculas** y las **espículas,** compuestas de láminas de hueso dispuestas en un orden aparentemente aleatorio, sobresalen de la superficie interna del hueso compacto hacia la cavidad medular para formar hueso esponjoso. Estas laminillas contienen lagunas que albergan osteocitos que se nutren por difusión a partir de la cavidad medular.

El eje de los huesos largos se llama ***diáfisis,*** y los extremos articulares, ***epífisis***. En una persona que todavía está creciendo, los extremos de la diáfisis están separados de las epífisis por la **placa epifisaria** cartilaginosa, la cual se resorbe cuando finaliza el crecimiento. La superficie articular de las epífisis está cubierta solamente por una capa fina de hueso compacto que recubre el hueso esponjoso, la cual, a su vez, está recubierta por **cartílago hialino articular** sumamente pulido. Este cartílago pulido uniformemente reduce la fricción al moverse contra el cartílago articular de la contraparte ósea de la articulación. La zona de transición entre la placa epifisaria y la diáfisis se llama **metáfisis,** donde se encuentran las columnas de hueso esponjoso. El hueso crece en longitud a partir de la placa epifisaria y la metáfisis.

Los huesos planos del cráneo se desarrollan por un proceso diferente al de la mayoría de los huesos largos del cuerpo. Las superficies interna y externa de la bóveda craneal **(cubierta del cráneo)** poseen dos capas relativamente gruesas de hueso compacto llamadas ***tablas interna*** y ***externa,*** que rodean el hueso esponjoso **(díploe)** que se encuentra entre ellas. La tabla externa posee un periostio, identificado como el **pericráneo.** La tabla interna está recubierta internamente por la **duramadre,** cuya cara externa sirve como periostio de la tabla interna y como recubrimiento protector para el cerebro.

Tipos de hueso según las observaciones microscópicas

Microscópicamente, el hueso se clasifica en primario (inmaduro) o secundario (maduro).

Las observaciones microscópicas revelan dos tipos de hueso: hueso primario (inmaduro o reticular) y hueso secundario (maduro o laminar).

El **hueso primario** es inmaduro, ya que es el primer hueso que se forma durante el desarrollo fetal y durante la reparación ósea. Tiene abundantes osteocitos y haces irregulares de colágeno, que más adelante son reemplazados y se organizan como hueso secundario, excepto en ciertas zonas (p. ej., en las suturas de la bóveda craneal, los sitios de inserción de los tendones y los alveolos óseos que rodean los dientes). El contenido mineral del hueso primario también es mucho menor que el del hueso secundario.

El **hueso secundario** es el hueso maduro, compuesto por laminillas óseas paralelas o concéntricas, cada una de 3-7 µm de grosor. Los osteocitos en sus lagunas están dispuestos a intervalos regulares entre, o en ocasiones dentro de, las laminillas. Los **canalículos,** que albergan las prolongaciones osteocíticas, conectan las lagunas próximas entre sí, formando una red de canales intercomunicados que facilitan el flujo de nutrientes, hormonas, iones y productos de desecho hacia y desde los osteocitos. Además, las prolongaciones osteocíticas del interior de estos canalículos contactan con prolongaciones similares de los osteocitos vecinos y forman conexiones comunicantes que permiten que estas células se comuniquen entre sí.

Puesto que la matriz del hueso secundario está más calcificada, es más fuerte que el hueso primario. Además, las fibras de colágeno del hueso secundario están organizadas de forma que son paralelas entre sí dentro de una laminilla determinada, lo cual confiere una fuerza aún mayor al hueso secundario.

Sistemas laminares del hueso compacto

El hueso compacto tiene cuatro sistemas laminares: laminillas circunferenciales externas, laminillas circunferenciales internas, osteonas y laminillas intersticiales.

El hueso compacto está formado por capas de hueso tan finas como obleas, las **laminillas,** que se organizan en sistemas laminares y son especialmente evidentes en la diáfisis de los huesos largos. Estos sistemas laminares son las laminillas circunferenciales externas, las laminillas circunferenciales internas, las osteonas (sistemas de conductos de Havers) y las laminillas intersticiales.

Laminillas circunferenciales internas y externas

Las **laminillas circunferenciales externas** (v. figs. 7.8 7.14 y 7.15) están justo debajo del periostio, formando la región más externa de la diáfisis, y contienen fibras de Sharpey que anclan el periostio al hueso.

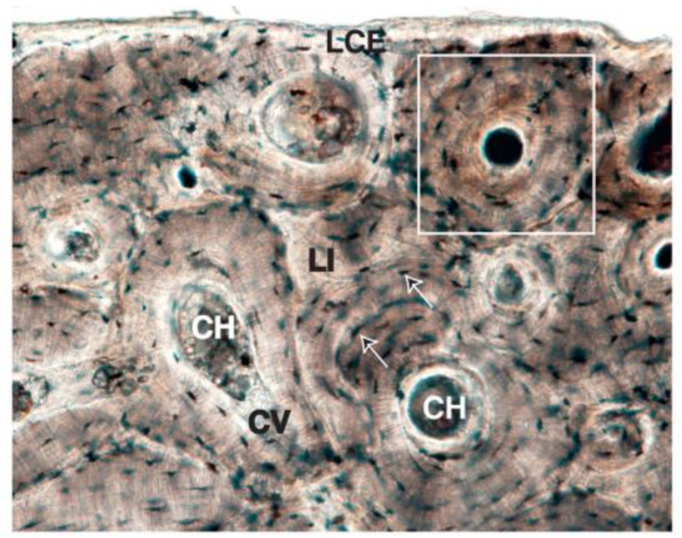


FIG. 7.15 Micrografía óptica a bajo aumento de una sección de hueso compacto que muestra tres de los cuatro sistemas laminares: el sistema laminar circunferencial externo (LCE), el sistema de conductos de Havers *(área encuadrada)* y el sistema laminar intersticial (LI). Las *flechas* indican lagunas llenas de polvo. *CH,* conducto de Havers; *CV,* conducto de Volkmann. En la figura 7.16 se muestra una imagen similar a la del *área encuadrada* a mayor aumento.

Las **laminillas circunferenciales internas,** semejantes a las laminillas circunferenciales externas, pero no tan extensas, rodean completamente la cavidad medular. Las trabéculas del hueso esponjoso se extienden desde las laminillas circunferenciales internas hacia la cavidad medular, interrumpiendo el revestimiento endóstico de estas laminillas.

Sistema de conductos de Havers (osteona) y laminillas intersticiales

La mayor parte del hueso compacto se compone de una gran cantidad de **sistemas de conductos de Havers (osteonas).** Cada sistema está formado por cilindros de **laminillas,** dispuestas concéntricamente alrededor de un espacio vascular denominado ***conducto de Havers*** (v. figs. 7.8, 7.16 y 7.17). Con frecuencia, las osteonas se bifurcan a lo largo de su considerable longitud. Cada una de ellas está delimitada por una delgada **línea de cemento,** compuesta principalmente de sustancia fundamental calcificada con escasa cantidad de fibras de colágeno (v. fig. 7.9).

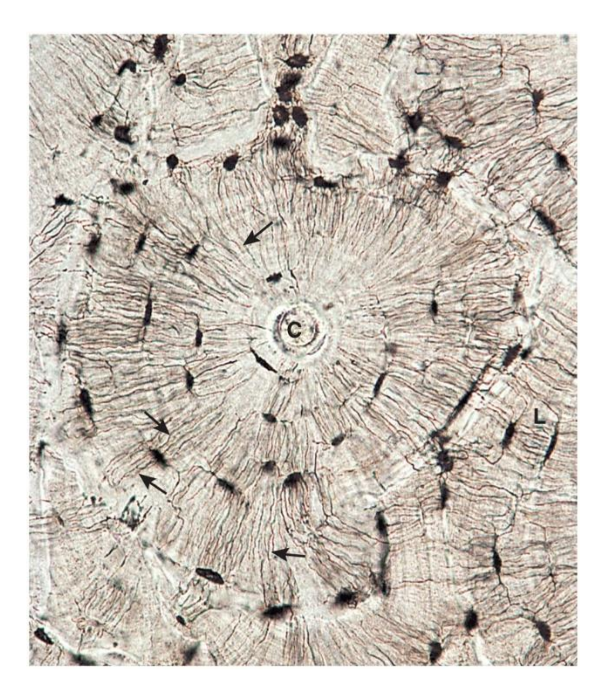


FIG. 7.16 Micrografía óptica de hueso compacto descalcificado (×270). Obsérvese el sistema de Havers que contiene el conducto de Havers (C) y laminillas concéntricas con lagunas con sus canalículos *(flechas)*.

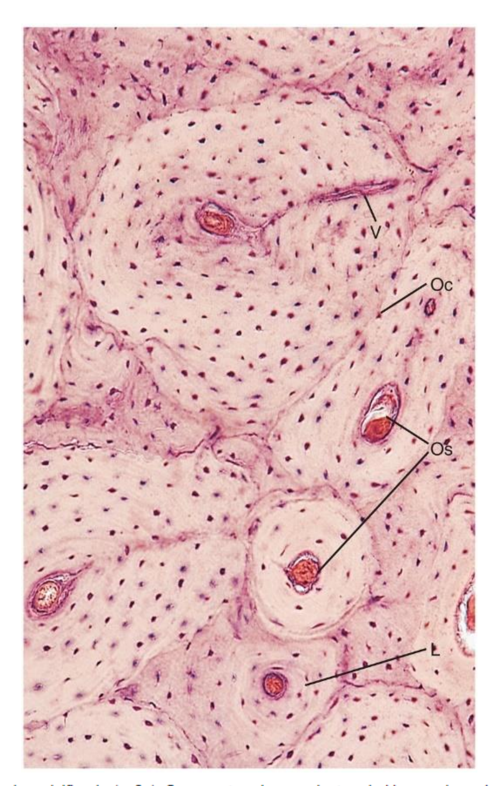


FIG. 7.17 Micrografía óptica de hueso compacto descalcificado (×162). Se muestran los conductos de Havers de varias osteonas (Os) con sus laminillas (L) concéntricas. También se observa un conducto de Volkmann (V). Las estructuras teñidas de color oscuro diseminadas por toda la imagen representan los núcleos de los osteocitos (Oc).

Dentro de una laminilla, los haces de fibras de colágeno son paralelos entre sí, pero están orientados casi perpendicularmente respecto a los de las laminillas adyacentes. Esta organización es posible porque las fibras de colágeno siguen una disposición helicoidal alrededor del conducto de Havers, pero se sitúan de forma diferente en las laminillas adyacentes.

Cada conducto de Havers, revestido por una capa de osteoblastos y células osteoprogenitoras, alberga un haz neurovascular con su tejido conjuntivo asociado. Los conductos de Havers de las osteonas adyacentes están conectados entre sí por los **conductos de Volkmann** (v. figs. 7.8, 7.14 y 7.17), espacios vasculares que están orientados oblicua o perpendicularmente a los conductos de Havers.

El diámetro de los conductos de Havers varía de aproximadamente 20 µm a unos 100 µm. Durante la formación de las osteonas, la laminilla más cercana a la línea de cemento es la primera que se forma. Cuando se añaden más laminillas al sistema, el diámetro del conducto de Havers se reduce y aumenta el grosor de la pared de la osteona. Debido a que los nutrientes de los vasos sanguíneos del conducto de Havers deben atravesar los canalículos para llegar a los osteocitos, un proceso bastante ineficaz, la mayoría de las osteonas no suele tener más de 4 a 20 laminillas.

Cuando el hueso se está remodelando, los osteoclastos resorben porciones de las osteonas y los osteoblastos forman sistemas de conductos de Havers nuevos. Los restos de las osteonas permanecen como arcos irregulares de fragmentos laminares, conocidos como ***laminillas intersticiales,*** rodeados de osteonas. Al igual que las osteonas, las laminillas intersticiales también están rodeadas por líneas de cemento.

Histogénesis del hueso

Aunque durante la embriogénesis el hueso puede formarse de dos maneras diferentes, **intramembranosa** y **endocondral,** los dos tipos de huesos son histológicamente idénticos. En ambos casos, el primer hueso formado es el **hueso primario,** que más tarde se resorbe y se sustituye por **hueso secundario.** El hueso secundario continúa resorbiéndose durante toda la vida, aunque a un ritmo más lento.

Osificación intramembranosa

La osificación intramembranosa se produce dentro del tejido mesenquimatoso.

La mayoría de los huesos planos se originan por **osificación intramembranosa.** Este proceso se produce en un tejido mesenquimatoso ricamente vascularizado cuyas células están en contacto unas con otras a través de prolongaciones largas.

Las células mesenquimatosas, bajo la influencia de **Cbfa1/Runx2** y **osterix,** se diferencian en **osteoblastos** que secretan **matriz ósea,** formando una red de **espículas** y **trabéculas** cuyas superficies están pobladas por estas células (figs. 7.18 a 7.20). Esta región de osteogénesis inicial se conoce como ***centro de osificación.*** Como era de esperar en el hueso primario, las fibras de colágeno de tipo I de estas espículas y trabéculas en desarrollo están orientadas de forma aleatoria. La calcificación se produce rápidamente después de la formación del osteoide, y los osteoblastos atrapados en sus matrices se convierten en osteocitos. Las prolongaciones de estos osteocitos entran en contacto unas con otras y también están rodeadas por hueso en formación, estableciendo un sistema de canalículos. La actividad mitótica continua de las células mesenquimatosas proporciona un aporte continuo de **células osteoprogenitoras** indiferenciadas, que se diferencian en osteoblastos que seguirán formando hueso.

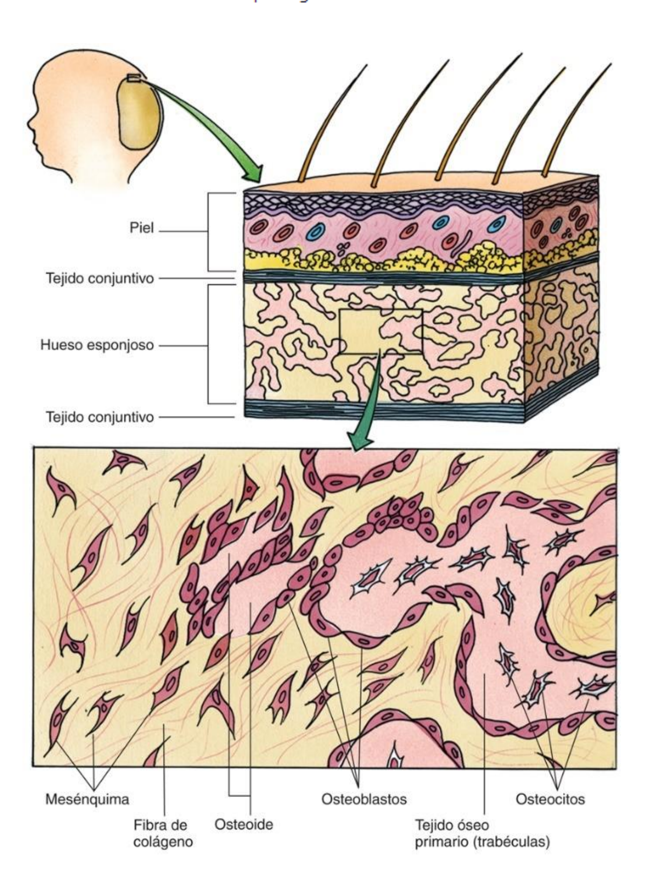


FIG. 7.18 Diagrama de la osificación intramembranosa.

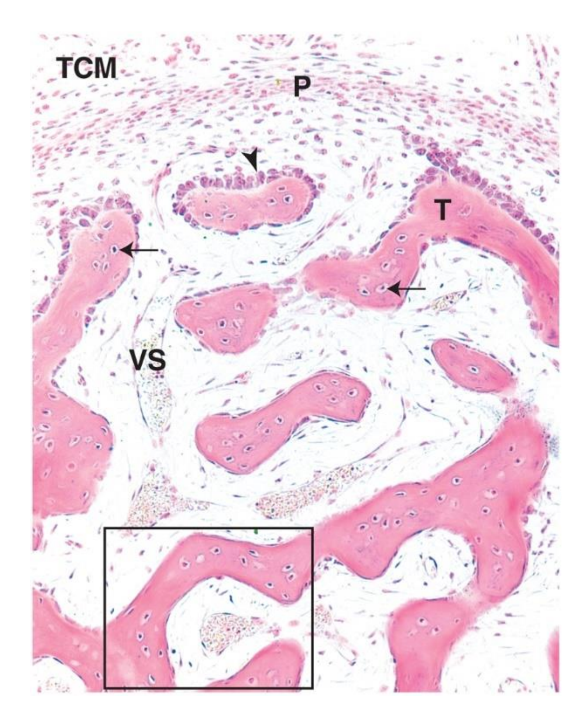


FIG. 7.19 Esta micrografía óptica a bajo aumento de la cabeza de un embrión de cerdo muestra el tejido conjuntivo mesenquimatoso (TCM), que es donde se forma el hueso. Obsérvese la condensación mesenquimatosa del futuro periostio (P), así como la formación de trabéculas óseas (T) que están transformándose en futuras osteonas *(área encuadrada)*. Obsérvese, en el interior de las trabéculas, la presencia de numerosos osteocitos *(flechas)* en sus lagunas. Obsérvese la presencia de una sola capa de osteoblastos íntimamente empaquetados en las superficies trabeculares *(punta de flecha)*. La totalidad del centro de osificación muestra una dotación rica de vasos sanguíneos (VS) (×135).

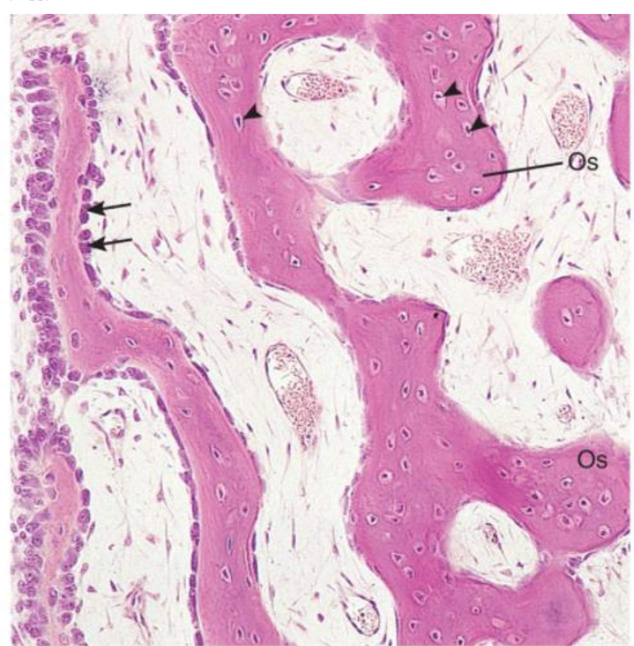


FIG. 7.20 Micrografía óptica de osificación intramembranosa (×270). Se están formando trabéculas óseas por los osteoblastos que recubren su superficie *(flechas)*. Obsérvense los osteocitos atrapados en las lagunas *(puntas de flecha)*. Están empezando a formarse osteonas primitivas (Os).

Cuando se ha establecido la red de trabéculas, similar a una esponja, el tejido conjuntivo de los intersticios se transforma en la médula ósea. Al añadirse trabéculas en la periferia aumenta el tamaño del hueso que se está formando. Los huesos más grandes, como el hueso occipital de la base del cráneo, tienen varios centros de osificación, que aumentan de tamaño y se fusionan entre sí para formar un solo hueso. Las **fontanelas** («puntos blandos») de los huesos frontal y parietal de un recién nacido representan centros de osificación que no se fusionaron antes del nacimiento.

Las regiones del tejido mesenquimatoso que permanecen sin calcificar originan el periostio y el endostio del hueso en desarrollo. Además, el hueso esponjoso que hay debajo del periostio y la capa perióstica de la duramadre de los huesos planos se transforma en hueso compacto, formando las **tablas interna** y **externa** con el **díploe** entre ellas.

Correlaciones clínicas

Se ha observado que las células mesenquimatosas de los embriones de ratón que no expresan osterix no pueden diferenciarse en osteoblastos y, por tanto, no pueden formar hueso.

Osificación endocondral

La osificación endocondral requiere la presencia de una plantilla de cartílago.

La mayoría de los huesos largos y cortos del cuerpo se desarrollan mediante **osificación endocondral,** la cual se produce en dos pasos: 1) se forma un molde de cartílago hialino en miniatura, y 2) dicho molde crece y sirve como un andamiaje estructural para el desarrollo del hueso, el cual al final se resorbe y sustituye por hueso (tabla 7.4 y fig. 7.21).

Tabla 7.4

Procesos de la osificación endocondral

Proceso	Descripción
Formación del modelo de cartílago hialino	Se forma el modelo en miniatura de cartílago hialino en la región del embrión donde se va a desarrollar el hueso. Algunos condrocitos maduran, se hipertrofian y mueren. La matriz del cartílago se calcifica
CENTRO DE OSIFICACIÓN PRIMARIO	
Vascularización del pericondrio en la zona media de la diáfisis	La vascularización del pericondrio lo transforma en periostio. Las células condrogénicas se convierten en células osteoprogenitoras
Secreción de matriz por los osteoblastos y formación del collar óseo subperióstico	Se forma el collar óseo subperióstico de hueso primario (osificación intramembranosa)
Hipertrofia, muerte y degeneración de los condrocitos dentro del núcleo de la diáfisis	La presencia de periostio y hueso impide la difusión de nutrientes a los condrocitos. Su degeneración deja lagunas y abre espacios grandes en el cartílago
Perforación por los osteoclastos del collar óseo subperióstico, que permite la entrada del brote osteogénico	Los orificios permiten que las células osteoprogenitoras y los capilares invadan el molde de cartílago, ahora calcificado, y empieza a elaborarse la matriz ósea
Formación del complejo cartílago calcificado-hueso calcificado	Este complejo se forma por la matriz ósea que se deposita en los tabiques del cartílago calcificado. Histológicamente, el cartílago calcificado se tiñe de azul y el hueso calcificado, de rojo
Comienzo de la resorción del complejo cartílago calcificado-hueso calcificado por los osteoclastos	La destrucción del complejo cartílago calcificado-hueso calcificado amplía la cavidad medular
Engrosamiento del collar óseo subperióstico, que empieza a crecer hacia las epífisis	Este proceso, que dura un tiempo, sustituye por completo el cartílago diafisario por hueso
CENTRO DE OSIFICACIÓN SECUNDARIO	
Comienzo de la osificación de la epífisis	Empieza igual que en el centro primario, excepto porque no hay collar óseo. Los osteoblastos depositan matriz ósea sobre el andamiaje de cartílago calcificado
Crecimiento del hueso en el cartílago de crecimiento	La superficie articular cartilaginosa del hueso permanece. El cartílago de crecimiento persiste, el crecimiento se produce por el extremo epifisario del cartílago de crecimiento. Se agrega hueso en el extremo diafisario del cartílago de crecimiento
Creación de la continuidad de la epífisis y la diáfisis	Cuando termina el crecimiento óseo, el cartílago de crecimiento deja de proliferar. El desarrollo óseo continúa para unir la diáfisis y las epífisis

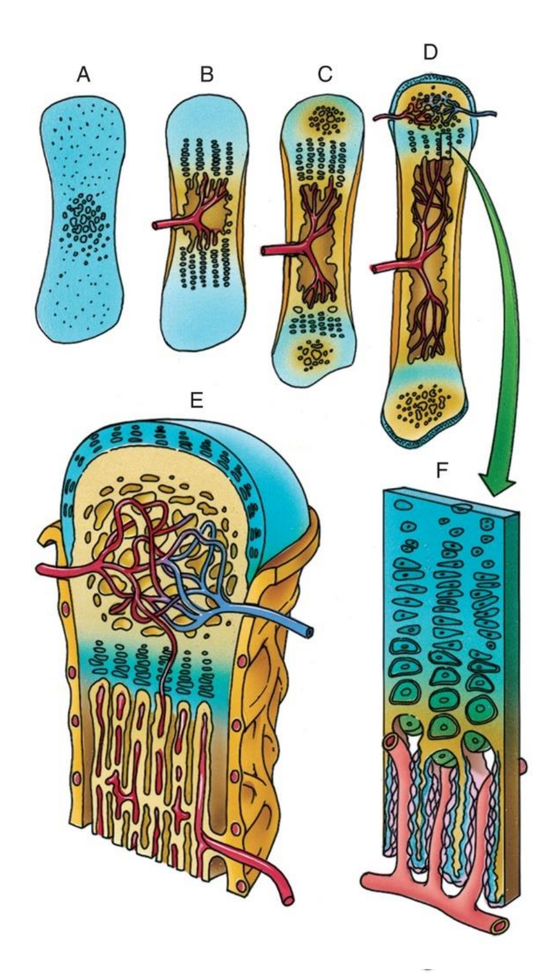


FIG. 7.21 Diagrama de la osificación endocondral. El color *azul* representa el modelo de cartílago sobre el que se forma el hueso sustituyendo al cartílago.

Procesos de la osificación endocondral (centro de osificación primario)

1. En la región de la formación del futuro hueso se desarrolla una **plantilla o molde de cartílago hialino del hueso.** A medida que crece el molde del cartílago, los condrocitos situados en el centro se hipertrofian, acumulan glucógeno en su citoplasma y se vacuolizan (fig. 7.22). La hipertrofia de los condrocitos fuerza la dilatación de sus lagunas y los tabiques de la matriz del cartílago, que disminuyen su grosor, se calcifican.
2. Al mismo tiempo, el pericondrio de la zona **media del cartílago en la diáfisis se vasculariza** (fig. 7.23) y, debido al aumento de la tensión de oxígeno, las células condrogénicas se convierten en células osteoprogenitoras. Por lo tanto, esta pequeña región de pericondrio se convierte en periostio.
3. Las células osteoprogenitoras se diferencian en **osteoblastos,** que secretan matriz ósea, **formando el collar óseo subperióstico** en la superficie de la plantilla de cartílago por *osificación intramembranosa* (v. fig. 7.23).
4. El collar óseo subperióstico impide la difusión de nutrientes a los condrocitos hipertrofiados dentro del núcleo del molde de cartílago, provocando su muerte. Las lagunas confluentes, vacías, se convierten en la futura cavidad medular en el centro del modelo de cartílago.
5. Las concavidades generadas por los osteoclastos en el collar óseo permiten que un **brote perióstico** (yemas osteogénicas), formado por células osteoprogenitoras, células hematopoyéticas y vasos sanguíneos, entre en las concavidades dentro del modelo de cartílago (v. fig. 7.21).
6. Más células osteoprogenitoras se diferencian en osteoblastos, los cuales elaboran matriz ósea en la superficie del cartílago calcificado. La matriz ósea se calcifica para formar un **complejo de cartílago calcificado-hueso calcificado** (el hueso calcificado es acidófilo, mientras que el cartílago calcificado es basófilo). Este complejo puede apreciarse en las secciones histológicas teñidas de la forma habitual, porque el cartílago se tiñe de azul, mientras que el hueso calcificado se tiñe de rosa con hematoxilina y eosina (v. figs. 7.23 a 7.25).
7. A medida que el collar óseo aumenta de grosor y crece en todas direcciones desde la zona media de la diáfisis hacia las dos epífisis, los osteoclastos siguen resorbiendo el complejo cartílago calcificado-hueso calcificado, ampliando la cavidad medular. A la larga, todo el cartílago de la diáfisis se sustituye por hueso, a excepción de la placa epifisaria o **cartílago de crecimiento,** que es responsable del alargamiento continuado del hueso en los siguientes 18 a 20 años.

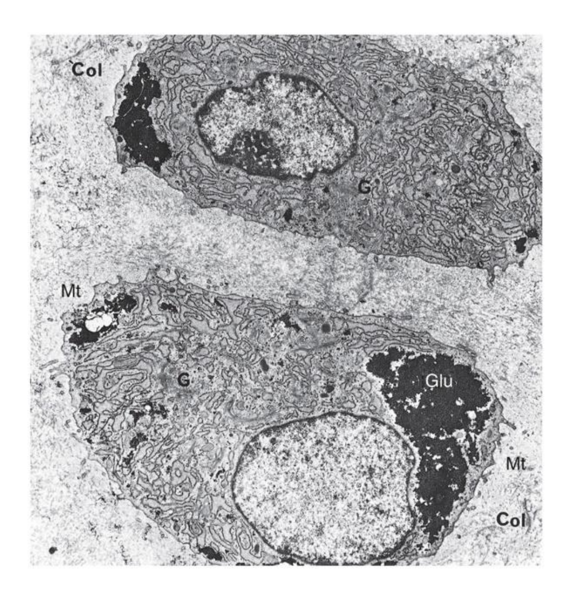


FIG. 7.22 Micrografía electrónica de condrocitos hipertróficos en el cóndilo mandibular en crecimiento (×83.000). Obsérvese el abundante retículo endoplasmático rugoso y el aparato de Golgi (G) en desarrollo. Obsérvense también los depósitos de glucógeno (Glu) en un extremo de las células, una característica de estas células poco antes de la muerte. *Col,* fibras de colágeno; *Mt,* matriz territorial. (Tomado de Marchi F, Luder HU, Leblond CP. Changes in cells' secretory organelles and extracellular matrix during endochondral ossification in the mandibular condyle of the growing rat. *Am J Anat.* 1991;190:41-73. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)



FIG. 7.23 Micrografía óptica de la osificación endocondral (×14). La *mitad superior* de la fotografía muestra el cartílago (C) que contiene condrocitos que maduran, se hipertrofian y se calcifican en la interfase; la *mitad inferior* muestra dónde se está resorbiendo el complejo cartílago calcificado-hueso calcificado *(flechas)* y se está formando hueso (h). *P,* collar óseo subperióstico.

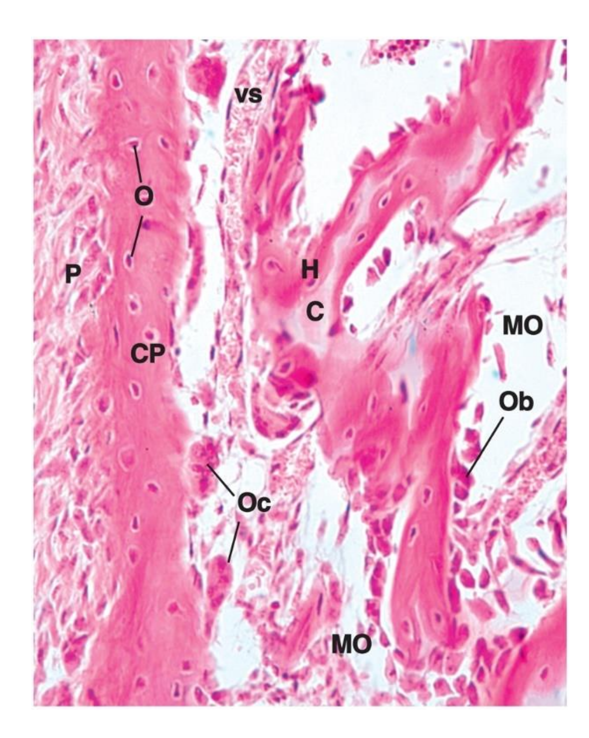


FIG. 7.24 Esta es una imagen a gran aumento del periostio (P), el collar óseo subperióstico (CP) y la región trabecular de un corte parecido al de la figura 7.23. Obsérvense los osteocitos (O) en el interior de sus lagunas, así como los osteoblastos (Ob) y los osteoclastos (Oc) que amplían la diáfisis a la vez que aumentan la cavidad medular. La médula ósea (MO) en desarrollo rodea el complejo hueso calcificado (H)-cartílago calcificado (C). *VS,* vaso sanguíneo (×270).

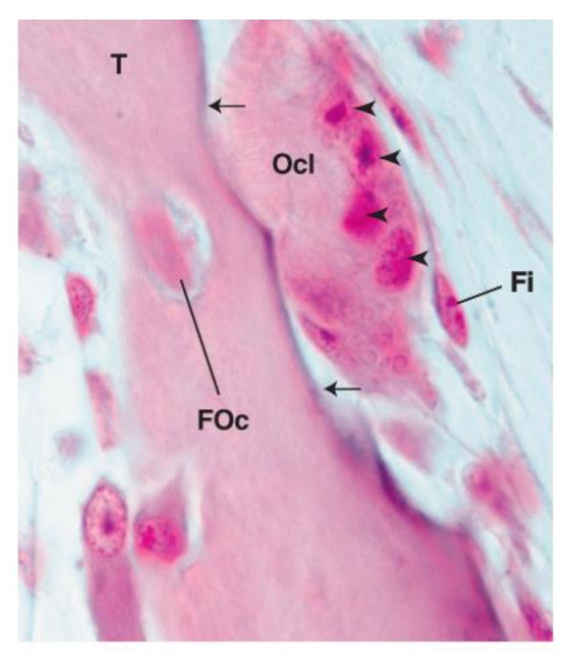


FIG. 7.25 Esta es una imagen a gran aumento de un osteoclasto (Ocl) en la osificación endocondral mientras remodela una trabécula (T) en formación. Las *flechas* apuntan a una laguna de Howship que se está formando por el osteoclasto, cuyos núcleos están señalados por las *puntas de flecha*. Obsérvese que un osteoblasto está atrapado en su matriz y ahora es un futuro osteocito (FOc). Se observa una célula mesenquimatosa (Fi) en la médula ósea en formación (×540).

Procesos que ocurren en los centros de osificación secundarios

Los **centros de osificación secundarios** empiezan a formarse en la epífisis, en cada extremo del hueso en formación, por un proceso similar al de la diáfisis, excepto que no se crea un collar óseo. Las células osteoprogenitoras invaden el cartílago de la epífisis, se diferencian en osteoblastos y comienzan a secretar la matriz sobre el andamiaje de cartílago (v. fig. 7.21). Estos procesos tienen lugar y progresan de la misma manera que en la diáfisis. A la larga, el cartílago de la epífisis es sustituido por hueso, excepto en la superficie articular (que sigue siendo de cartílago durante toda la vida) y el cartílago de crecimiento. El cartílago de crecimiento, que controla la longitud del hueso, se describe en el siguiente apartado.

Estos procesos son dinámicos y continuos en el tiempo durante varios años y finalizan cuando el crecimiento y el desarrollo del hueso progresan hacia las epífisis en crecimiento en cada extremo del hueso (v. tabla 7.4). Al mismo tiempo, el hueso se remodela constantemente para adaptarse a las fuerzas cambiantes que se ejercen sobre él.

Crecimiento longitudinal del hueso

El alargamiento continuo del hueso depende del cartílago de crecimiento.

Los condrocitos del cartílago de crecimiento proliferan y participan en el proceso de osificación endocondral. La proliferación se produce en el lado epifisario, y la sustitución por hueso, en el lado diafisario del cartílago de crecimiento. Histológicamente, el cartílago de crecimiento se divide en cinco zonas reconocibles que, empezando por el lado epifisario, son las siguientes:

- **Zona de cartílago de reserva.** Los condrocitos que se distribuyen al azar por toda la matriz son mitóticamente activos (crecimiento del cartílago intersticial).
- **Zona de proliferación.** Los condrocitos, que proliferan rápidamente, forman filas de células isógenas paralelas a la dirección de crecimiento del hueso. Esta tasa de proliferación está controlada por una molécula de señalización, una hormona paracrina conocida como ***Indian hedgehog,*** que se libera por los condrocitos de esta zona y que actúa sobre todos los condrocitos más próximos. Este factor no solo induce la proliferación de los condrocitos, sino que también retrasa su hipertrofia, manteniendo así el grosor necesario del cartílago de crecimiento. Los condrocitos de esta zona también son sensibles al **IGF-1** y, en un grado muy limitado, al IGF-2. El IGF-1 es una hormona sintetizada por los hepatocitos en respuesta a la **hormona del crecimiento** secretada por la hipófisis. Los condrocitos de esta zona proliferan en respuesta a la exposición al IGF-1. Aunque los osteocitos también sintetizan y liberan IGF-1, en el caso del cartílago de crecimiento es el IGF-1 producido por los hepatocitos el que actúa sobre los condrocitos.

- **Zona de maduración e hipertrofia.** Los condrocitos maduran, se hipertrofian y acumulan glucógeno en su citoplasma (v. fig. 7.21). La matriz interterritorial entre sus lagunas se estrecha y se produce una ampliación correspondiente de los condrocitos dentro de las lagunas. Los condrocitos de esta zona con el tiempo sufren apoptosis y mueren. Sin embargo, mientras se están agrandando, secretan el **factor de crecimiento endotelial vascular,** una citocina que estimula la invasión de los vasos sanguíneos, que llevan iones calcio y precursores de macrófagos especializados a esta zona.
- **Zona de calcificación.** Las lagunas confluyen, los condrocitos hipertrofiados mueren y la matriz del cartílago se calcifica utilizando los iones calcio que aportan los vasos sanguíneos.
- **Zona de osificación.** Las células osteoprogenitoras invaden el área y se diferencian en osteoblastos, que elaboran matriz en la superficie del cartílago calcificado. Después se calcifica la matriz ósea, y los macrófagos especializados reclutados por los condrocitos hipertrofiados resorben el complejo de cartílago calcificado-hueso calcificado.

Mientras la tasa de actividad mitótica en la zona de proliferación es igual a la tasa de resorción en la zona de osificación, el cartílago de crecimiento sigue teniendo el mismo grosor y la longitud del hueso sigue creciendo. Hacia los 20 años de vida, la tasa de mitosis disminuye en la zona de proliferación, y la zona de osificación supera las zonas de proliferación y del cartílago de reserva. El cartílago de crecimiento se sustituye por una placa de complejo cartílago calcificado-hueso calcificado, que es resorbida por la actividad osteoclástica, y la cavidad medular de la diáfisis confluye con la cavidad medular de la epífisis. Una vez que se resorbe el cartílago de crecimiento, la longitud del hueso ya no puede aumentar.

Crecimiento en anchura del hueso

El crecimiento de la circunferencia de la diáfisis ocurre por **crecimiento aposicional.** Las **células osteoprogenitoras** de la capa osteogénica del periostio proliferan y se diferencian en osteoblastos que comienzan a elaborar la matriz ósea en la superficie ósea subperióstica. Este proceso es continuo durante todo el período de crecimiento y desarrollo del hueso, de modo que, en un hueso largo maduro, la diáfisis se vuelve más ancha a través de la osificación intramembranosa subperióstica.

Durante el crecimiento y el desarrollo del hueso, la resorción ósea es tan importante como el depósito de hueso. La osificación en la parte exterior del eje debe ir acompañada por la concomitante actividad osteoclástica a nivel interno, de modo que pueda ampliarse el espacio medular (fig. 7.24).

Calcificación del hueso

La calcificación comienza cuando existen depósitos de fosfato de calcio en las fibrillas de colágeno.

La calcificación está estimulada por ciertos proteoglicanos y la glicoproteína fijadora de Ca^{2+} **osteonectina,** así como la **sialoproteína ósea.** Una posibilidad, llamada ***nucleación heterogénea,*** afirma que la calcificación se produce una vez que se depositan calcio y fosfato metaestables en las regiones de discontinuidad del colágeno.

La teoría de la calcificación más aceptada se basa en la presencia de **vesículas de matriz** limitadas por membrana liberadas por los osteoblastos al osteoide. Estas vesículas pequeñas, de 100 a 200 nm de diámetro, contienen una alta concentración de iones Ca^{2+} y PO_4^{3-}, AMPc, trifosfato de adenosina (ATP), adenosina-trifosfatasa (ATPasa), fosfatasa alcalina, pirofosfatasa, proteínas fijadoras de calcio y fosfoserina. Además, la membrana de las vesículas de matriz posee numerosas bombas de calcio, que transportan iones Ca^{2+} desde la matriz ósea a las vesículas. La creciente concentración de iones Ca^{2+} dentro de las vesículas da lugar a la formación y al crecimiento de cristales de hidroxiapatita cálcica que perforan la membrana de la vesícula de matriz, haciendo que estalle y se libere su contenido. Simultáneamente, la **fosfatasa alcalina** escinde los **grupos de pirofosfato** de las macromoléculas de la matriz. Las moléculas de pirofosfato liberadas son inhibidores de la calcificación, pero son escindidas por la enzima pirofosfatasa en iones PO_4^{3-} individuales, aumentando la concentración de este ion en el microambiente.

Los cristales de hidroxiapatita de calcio liberados de las vesículas de matriz actúan como **nidos de cristalización.** La alta concentración de iones en su vecindad, junto con la presencia de factores de calcificación y proteínas fijadoras de calcio, favorece la calcificación de la matriz ósea; simultáneamente se resorbe agua de la matriz. A medida que la mineralización se propaga a lo largo de diversos nidos de cristalización íntimamente espaciados, estos nidos se fusionan y regiones cada vez mayores de matriz ósea se deshidratan y calcifican.

Remodelación ósea

En los adultos, el desarrollo óseo se equilibra con la resorción ósea cuando el hueso se remodela para adaptarse a las fuerzas que actúan sobre él.

En una persona joven que no ha terminado de crecer, el desarrollo del hueso supera la tasa de resorción ósea porque se añaden más sistemas de Havers de los que se resorben. En condiciones fisiológicas normales, la tasa de formación de hueso es igual a la tasa de resorción una vez que se alcanza el crecimiento óseo deseado.

Los huesos en crecimiento conservan en gran medida su forma estructural general desde el comienzo de su desarrollo en el feto hasta el final del crecimiento óseo en el adulto. Esto se consigue mediante la **remodelación en superficie,** un procedimiento que implica el depósito de hueso en determinadas regiones del periostio y la resorción ósea concomitante en otras regiones del periostio. De forma parecida, el hueso se deposita en ciertas regiones de la superficie endóstica mientras se resorbe en otras regiones. Los huesos de la bóveda craneal se remodelan de una manera similar para acomodar el cerebro en crecimiento, pero no está claro cómo se regula este proceso.

Como las células formadoras/de resorción ósea del hueso esponjoso se encuentran dentro de los confines de la médula ósea, responden a **factores locales,** como IL-6, el factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-α*), el M-CSF, la OPG, el RANKL y el TGF-β, que se liberan desde las células de la médula ósea próximas. La mayor parte de las células formadoras/de resorción del hueso compacto se localizan en la capa celular del periostio y en el revestimiento de los conductos de Havers. Así pues, están demasiado lejos de las células de la médula ósea para estar bajo su influencia directa. Por dicho motivo, a diferencia de las células formadoras/de resorción ósea del hueso esponjoso, las del hueso compacto responden a **factores sistémicos,** como la calcitonina y la hormona paratiroidea.

La estructura interna del hueso de un adulto se altera continuamente porque debe resorberse hueso de un área y añadirse a otra para adaptarse a las fuerzas cambiantes que actúan sobre él, como los cambios de peso, las alteraciones posturales o las microfracturas que afectan a osteonas individuales. Este proceso se conoce como ***remodelación interna*** y se lleva a cabo por la **unidad de remodelación ósea** (fig. 7.26), cuyos dos elementos son el **cono de corte (cavidad de resorción)** y el **cono de cierre (formación laminar).**

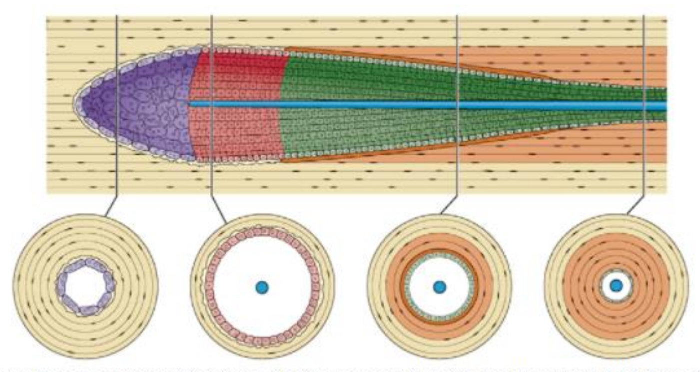


FIG. 7.26 Ilustración del proceso conocido como remodelación interna. Obsérvese que en la región de color púrpura del sistema de conductos de Havers *(la de más a la izquierda)* los osteoclastos están resorbiendo hueso, formando un cono de corte (resorción de la cavidad). Una vez que desaparecen todas las láminas que se tienen que resorber *(zona roja)*, los osteoblastos empiezan a elaborar nuevas láminas *(zona verde)*, remodelando el sistema de Havers original. Obsérvese que el cono de corte progresa hacia la izquierda y que el cono de cierre lo va alcanzando. Cuando las zonas de corte alcanzan su tamaño máximo, son invadidas por vasos sanguíneos *(punto azul en el centro)*, osteoblastos y células osteoprogenitoras. En este punto cesa la resorción ósea y los osteoblastos depositan nuevas láminas concéntricas alrededor de los vasos sanguíneos, formando nuevos sistemas de Havers.

En las regiones donde el hueso compacto se está remodelando se reclutan osteoclastos para resorber el hueso y se forman túneles en forma de cono conocidos como ***conos de corte*** **(cavidades de resorción).** La continua actividad osteoclástica aumenta el diámetro y la longitud de estos conos de corte, que pueden alcanzar hasta 1,5 mm de longitud y 100 µm de radio. Una vez que alcanzan su tamaño máximo, son invadidos por vasos sanguíneos, osteoblastos y células osteoprogenitoras. En este punto, la resorción ósea cesa y los osteoblastos depositan nuevas laminillas concéntricas alrededor de los vasos sanguíneos, formándose nuevos sistemas de Havers **(cono de cierre).** No solo el hueso primario se remodela de esta forma, que refuerza el hueso estableciendo una alineación de colágeno ordenada sobre el sistema de Havers, sino que la remodelación continúa durante toda la vida cuando la resorción es sustituida por el depósito y la formación de nuevos sistemas de Havers. Este proceso de resorción ósea, seguida por la sustitución del hueso, se conoce como ***sistema acoplado de activación, resorción y formación*** **(acoplamiento).** Las laminillas intersticiales que se observan en el hueso adulto son restos de los sistemas de Havers remodelados.

Reparación ósea

La reparación ósea implica la osificación tanto endocondral como intramembranosa.

Una fractura ósea causa lesión y destrucción de la matriz ósea, muerte celular, desgarros en el periostio y el endostio, y el posible desplazamiento de los extremos del hueso roto (fragmentos). Los vasos sanguíneos se cortan cerca de la rotura y la zona se llena con una hemorragia localizada, que da lugar a la formación de coágulos sanguíneos en el sitio de la lesión. Muy pronto, el aporte de sangre se cierra de forma retrógrada desde el sitio de la lesión hacia las regiones de los vasos anastomóticos, que pueden establecer una nueva ruta para la circulación. Debido a que la circulación se interrumpe, se crea una zona de ensanchamiento de la lesión a cada lado de la fractura original porque a muchos sistemas de Havers no les llega el aporte sanguíneo, por lo que la zona de osteocitos muertos y que están muriendo aumenta de forma apreciable. Puesto que la médula ósea y el periostio están muy vascularizados, cuando la lesión se produce en una de estas zonas, el sitio de la lesión no crece de manera significativa, y no hay un aumento notable de células muertas y moribundas

Aproximadamente 48 h después de la lesión, se acumulan células osteoprogenitoras debido al aumento de la actividad mitótica de la capa osteogénica del periostio. Las células osteoprogenitoras en proliferación de la capa más profunda del periostio (las más próximas al hueso), que están muy cerca de los capilares, se diferencian en osteoblastos y comienzan a elaborar un collar de hueso, cementando el hueso muerto sobre el sitio de la lesión. Aunque los capilares están creciendo, su velocidad de proliferación es mucho más lenta que la de las células osteoprogenitoras. Así pues, estas células que están en el medio de la masa en proliferación no tienen en ese momento un lecho capilar profuso, lo que condiciona que la tensión de oxígeno sea baja, provocando que estas células osteoprogenitoras se transformen en células condrogénicas. Los condroblastos que proceden de las células condrogénicas forman cartílago en las partes externas del collar óseo.

Las células osteoprogenitoras adyacentes a la capa fibrosa del periostio tienen vasos sanguíneos intactos en su proximidad; por lo tanto, siguen proliferando como células osteoprogenitoras. Así, el collar bajo el periostio presenta tres zonas que se mezclan entre sí: 1) el estrato más profundo consiste en una capa de hueso nuevo cementado al hueso del fragmento; 2) una capa intermedia de cartílago, y 3) una capa osteogénica proliferativa en la superficie. Mientras tanto, los collares formados en los extremos de cada fragmento se fusionan en un solo collar combinado, conocido como el ***callo externo,*** que da lugar a una unión externa de los fragmentos. El crecimiento continuo del collar externo deriva principalmente de la proliferación de células osteoprogenitoras y, en cierta medida, del crecimiento intersticial del cartílago en su zona intermedia.

La matriz de cartílago adyacente al hueso nuevo formado en la región más profunda del collar externo se calcifica y más adelante se sustituye por hueso esponjoso. Al final, todo el cartílago se sustituye con hueso primario mediante osificación endocondral.

Se produce un proceso similar en las cavidades medulares cuando se forma un coágulo, que pronto es invadido por células osteoprogenitoras del endostio y células pluripotenciales de la médula ósea, formándose un ***callo interno*** de trabéculas óseas aproximadamente en 1 semana tras la fractura (fig. 7.27).

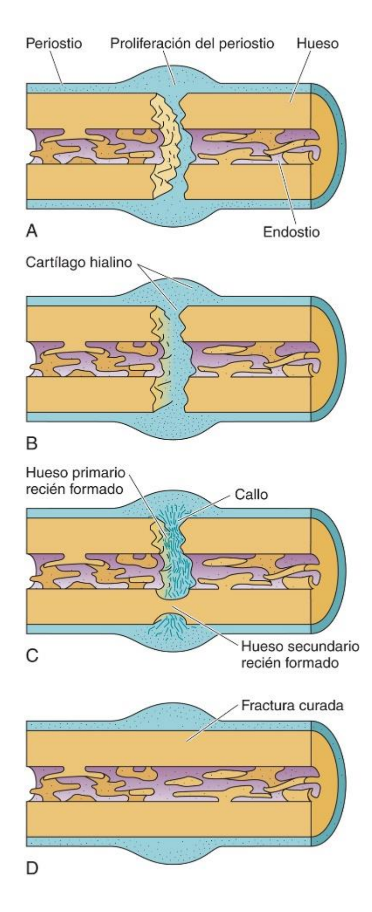


FIG. 7.27 Diagrama de acontecimientos en la reparación de una fractura ósea. (A) Las células osteoprogenitoras de la capa interna (celular) del periostio proliferan. (B) Puesto que las células osteoprogenitoras carecen del suficiente aporte sanguíneo, se diferencian en células condrogénicas y forman un callo compuesto fundamentalmente de cartílago hialino. (C) Al restablecerse el aporte sanguíneo, el callo cartilaginoso se transforma en callo óseo a través de la formación de hueso condrogénico. (D) La fractura se repara a medida que el callo óseo se remodela. En el texto puede consultarse la información completa acerca de la reparación ósea.

Una vez que los fragmentos de hueso están unidos por puentes de hueso esponjoso en las superficies tanto externa como medular, para que se remodele el sitio de la lesión es necesario que se sustituya el hueso primario por hueso secundario y que se resuelva el callo.

El primer hueso que se elabora frente al hueso dañado se desarrolla por osificación intramembranosa, y las nuevas trabéculas se cementan firmemente al hueso dañado o muerto. Las matrices de hueso muerto, localizadas en los espacios vacíos entre las trabéculas óseas que acaban de desarrollarse, se resorben, y los espacios se llenan con hueso nuevo. A la larga, todo el hueso muerto es resorbido y sustituido. Estos procesos son concurrentes, por lo que la fractura se repara con hueso esponjoso rodeado por un callo óseo.

A través de los procesos de remodelación, el hueso primario de la osificación intramembranosa se reemplaza con hueso secundario, lo que refuerza aún más la zona de fractura reparada; al mismo tiempo, el callo se resorbe. Parece ser que los procesos de curación y remodelación en el sitio de la fractura responden directamente a las fuerzas mecánicas que actúan sobre él; finalmente, la zona reparada recupera su forma y resistencia originales.

Correlaciones clínicas

1. Si los segmentos de hueso se pierden o están tan dañados que hay que extirparlos, no es posible una **«unión ósea»;** es decir, el proceso de reparación ósea no puede producirse, porque no se forma un callo óseo. En estos casos se necesita un injerto óseo. Desde la década de los setenta existen bancos de huesos para el suministro de hueso viable para hacer injertos. Los fragmentos óseos se recogen y se congelan para conservar su potencial osteogénico, y después los cirujanos ortopédicos los utilizan para hacer trasplantes. Los **autoinjertos** son los que tienen más éxito, porque el receptor del trasplante es también el donante. Los **homoinjertos** proceden de individuos diferentes de la misma especie y pueden ser rechazados debido a una respuesta inmunitaria. Los **heteroinjertos,** injertos de diferentes especies, tienen menos éxito, aunque se ha demostrado que el hueso de ternera pierde parte de su antigenicidad después de haber sido refrigerado, lo que lo convierte en un injerto adecuado cuando es necesario.
2. La maduración ósea también se ve influenciada por las hormonas que se producen en las gónadas masculinas y femeninas. Normalmente, el cierre del cartílago de crecimiento es bastante estable y constante, y se relaciona con la maduración sexual. Por ejemplo, la maduración sexual precoz frena el desarrollo del esqueleto porque estimula el cierre temprano del cartílago de crecimiento. En las personas en que la maduración sexual se retrasa, el crecimiento esquelético continúa más allá de lo normal, porque el cartílago de crecimiento no se cierra.
3. La **acromegalia** se presenta en adultos que producen un exceso de somatotropina, que causa un aumento anormal del depósito de hueso sin resorción ósea normal. Este trastorno crea engrosamiento de los huesos, especialmente los de la cara, además de desfigurar los tejidos blandos.

Resumen de las hormonas y los factores principales que afectan al hueso

Las siguientes hormonas sistémicas afectan al hueso:

- La PTH se libera de las células principales de la glándula paratiroidea cuando las concentraciones sanguíneas de calcio caen por debajo de aproximadamente 8,8 mg/dl (en adultos). Actúa de forma indirecta mediante la unión a receptores de PTH en los osteoblastos, que responden liberando los factores que se han mencionado anteriormente para reclutar y activar a los osteoclastos para que resorban hueso, lo que aumenta los valores del calcio en la sangre.
- La calcitonina, liberada por las células C (células parafoliculares) de la glándula tiroidea, tiene un efecto contrario. Cuando las concentraciones sanguíneas de calcio están por encima de aproximadamente 10,5 mg/dl (en adultos), se libera calcitonina, que se une directamente a los receptores de calcitonina en los osteoclastos y hace que se sometan a la apoptosis, lo que disminuye los valores del calcio en la sangre.

Los siguientes factores locales y citocinas afectan al hueso:

- La BMP-6 (y también, en menor medida, la BMP-2 y la BMP-4) y el TGF-β inducen a las células osteoprogenitoras a diferenciarse en osteoblastos.
- Los osteoblastos sintetizan RANKL, M-CSF, fosfatasa alcalina, IGF-1 y receptores de PTH, que se colocan en sus membranas celulares.
- Los osteoblastos sintetizan y liberan osteocalcina, una molécula de señalización responsable de la mineralización del hueso; osteonectina, una glicoproteína que participa en la unión de los cristales de hidroxiapatita de calcio al colágeno; osteopontina, que ayuda a la formación de la zona de sellado de los osteoclastos; sialoproteína ósea, que ayuda a los osteoblastos a adherirse a la matriz ósea, y OPG, una glicoproteína que puede unirse al RANKL y, por tanto, interferir en la formación de los osteoclastos.
- Los osteoblastos se transforman en osteocitos bajo la influencia de dos factores de transcripción, Cbfa1/Runx2 y osterix, cuya expresión parece dependiente de BMP-2. Esto es especialmente evidente durante la osificación intramembranosa.
- Los osteocitos liberan AMPc, osteocalcina e IGF-1 en respuesta a la tensión aplicada sobre el hueso para facilitar el reclutamiento de células osteoprogenitoras.
- En respuesta a las concentraciones bajas de calcio en el líquido extracelular de sus lagunas, los osteocitos secretan esclerostina, una hormona paracrina que inhibe la formación de hueso y estimula su resorción, elevando así los valores del calcio en la sangre.

- Los osteoblastos secretan cuatro moléculas de señalización: 1) M-CSF, que se une a un receptor en el precursor de los osteoclastos, lo que induce la proliferación de estas células y la expresión de RANK en su membrana; cuando la molécula de señalización RANKL de la membrana plasmática de los osteoblastos se une al receptor de RANK de la membrana de las células precursoras de los osteoclastos, los precursores de los osteoclastos son inducidos a diferenciarse en osteoclastos multinucleados, activando y aumentando la resorción ósea; 2) IL-6, que facilita el reclutamiento y la diferenciación de los osteoclastos; 3) IL-1, que activa la proliferación de los precursores de los osteoclastos y también tiene una función indirecta en la estimulación de los osteoclastos, y 4) molécula de señalización, OPG, un miembro de la familia del TNFR, que puede actuar como un señuelo mediante la interacción con el RANKL, impidiendo que se una a los macrófagos y, por tanto, inhibiendo la formación de osteoclastos.
- Los osteoclastos tienen receptores para el factor estimulante de osteoclastos, el factor estimulante de colonias, la OPG, el RANK y la calcitonina, entre otros.
- El TNF-α, liberado por macrófagos activados, actúa de una manera similar a la IL-1.
- El interferón γ, liberado por los linfocitos T, inhibe la diferenciación de los precursores de los osteoclastos en osteoclastos.
- El TGF-β, liberado de la matriz ósea durante la resorción del hueso por los osteoclastos, estimula a los osteoblastos para que fabriquen la matriz ósea y mejora el proceso de mineralización de la matriz. Además, inhibe la proliferación de los precursores de los osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos maduros.

Los siguientes factores y citocinas afectan al cartílago de crecimiento:

- Los condrocitos de la zona de proliferación del cartílago de crecimiento liberan una hormona paracrina conocida como ***Indian hedgehog,*** que actúa sobre todos los condrocitos próximos, induciendo no solo la proliferación de los condrocitos, sino también retrasando la hipertrofia condrocítica. De esta forma se mantiene la anchura necesaria del cartílago de crecimiento.
- Los condrocitos de la zona de proliferación también son sensibles al **IGF-1** y, de forma muy limitada, al IGF-2. El IGF-1 es una hormona fabricada por los hepatocitos en respuesta a la **hormona del crecimiento** secretada por la hipófisis, y los condrocitos de esta zona proliferan en respuesta a la exposición al IGF-1. Aunque los osteocitos también fabrican y liberan IGF-1, en el caso del cartílago de crecimiento es el IGF-1 producido por los hepatocitos el que actúa sobre los condrocitos.
- Los condrocitos de la zona de maduración e hipertrofia finalmente se someten a la apoptosis y mueren. Antes de morir secretan el factor de crecimiento endotelial vascular, una molécula de señalización que estimula la invasión de los vasos sanguíneos, que llevan iones calcio y precursores de macrófagos especializados a esta área.

Efectos nutricionales

El crecimiento óseo normal es sensible y dependiente de varios factores nutricionales. A menos que una persona ingiera suficientes proteínas, minerales y vitaminas, carecerá de los aminoácidos esenciales para la síntesis de colágeno por los osteoblastos, y la formación de colágeno se reduce. La ingesta insuficiente de calcio o fósforo produce falta de calcificación del hueso, que puede romperse. La deficiencia de vitamina D impide la absorción intestinal de calcio, y causa **osteomalacia** en los adultos y **raquitismo** en los niños. Las vitaminas A y C también son necesarias para el desarrollo adecuado del esqueleto (tabla 7.5). La consecuencia del exceso o la insuficiencia de vitamina A es la disminución de la estatura de la persona afectada. La vitamina C es necesaria para la producción de colágeno, por lo que la deficiencia de esta vitamina produce el trastorno conocido como *escorbuto.*

Correlaciones clínicas

El **raquitismo** es una enfermedad de los niños con deficiencia de vitamina D. Sin esta vitamina, la mucosa intestinal no puede absorber el calcio, aunque la ingestión dietética sea adecuada. Esto se traduce en alteraciones de la osificación de los cartílagos de crecimiento y desorientación de las células en la metáfisis, dando lugar a una matriz ósea poco calcificada. Los niños con raquitismo presentan deformidades de los huesos, sobre todo en las piernas, simplemente porque los huesos no pueden soportar su peso.

La **osteomalacia,** o raquitismo del adulto, se debe a la deficiencia prolongada de vitamina D. Cuando esto ocurre, el hueso recién formado en el proceso de remodelación no se calcifica correctamente. Este trastorno puede llegar a ser grave durante el embarazo, porque el feto necesita calcio, que debe suministrarle la madre.

El **escorbuto** es un trastorno causado por la deficiencia de vitamina C. Uno de los efectos es la producción deficiente de colágeno, que provoca un descenso de la formación de la matriz ósea y del desarrollo de los huesos. La cicatrización también se retrasa.

Tabla 7.5

Vitaminas y sus efectos sobre el desarrollo esquelético

Vitamina	Efectos sobre el desarrollo esquelético
Deficiencia de vitamina A	Inhibe la formación ósea adecuada porque fracasa la coordinación de las actividades de los osteoblastos y los osteoclastos. Fracaso de la resorción y la remodelación de la bóveda craneal para acomodar el cerebro, con graves daños en el sistema nervioso central
Hipervitaminosis A	Erosión de las columnas de cartílago sin aumento de células en la zona de proliferación. El cartílago de crecimiento puede obliterarse, por lo que el crecimiento se detiene de forma prematura
Deficiencia de vitamina C	El tejido mesenquimatoso afectado, como el tejido conjuntivo, es incapaz de producir y mantener la matriz extracelular. La producción inadecuada de colágeno y matriz ósea produce retraso del crecimiento y de la cicatrización. Escorbuto
Deficiencia de vitamina D	Alteración de la osificación de los cartílagos de crecimiento. Las células se desordenan en la metáfisis, lo que da lugar a huesos poco calcificados, que se deforman por la carga de peso. Raquitismo en los niños. Osteomalacia en los adultos

Articulaciones

Los huesos se articulan o entran en estrecho contacto entre sí en las articulaciones, que se clasifican según el grado de movimiento posible entre los huesos de la articulación. Los que están unidos estrechamente con solo un mínimo de movimiento entre ellos se llaman ***sinartrosis;*** las articulaciones en las que los huesos son libres de articularse a través de una gama bastante amplia de movimiento se clasifican como ***diartrosis.***

Existen tres tipos de **articulaciones de tipo sinartrosis** según el tejido que forma la unión:

1. **Sinostosis.** Hay poco o ningún movimiento, y el tejido de unión con la articulación es hueso (p. ej., los huesos del cráneo en los adultos).
2. **Sincondrosis.** Hay poco movimiento, y el tejido de unión con la articulación es cartílago hialino (p. ej., la articulación entre la primera costilla y el esternón).
3. **Sindesmosis.** Hay poco movimiento, y los huesos están unidos por tejido conjuntivo denso (p. ej., la sínfisis púbica).

La mayoría de las articulaciones de las extremidades son diartrosis (fig. 7.28). Los huesos que componen estas articulaciones están cubiertos por cartílago hialino persistente o cartílago articular. Generalmente, los ligamentos mantienen el contacto entre los huesos de la articulación, que está sellada por la cápsula articular. La cápsula está formada por una capa fibrosa externa de tejido conjuntivo denso, que se continúa con el periostio de los huesos, y una capa sinovial celular interior, que cubre todas las superficies no articulares. Algunos prefieren denominarla ***membrana sinovial.***

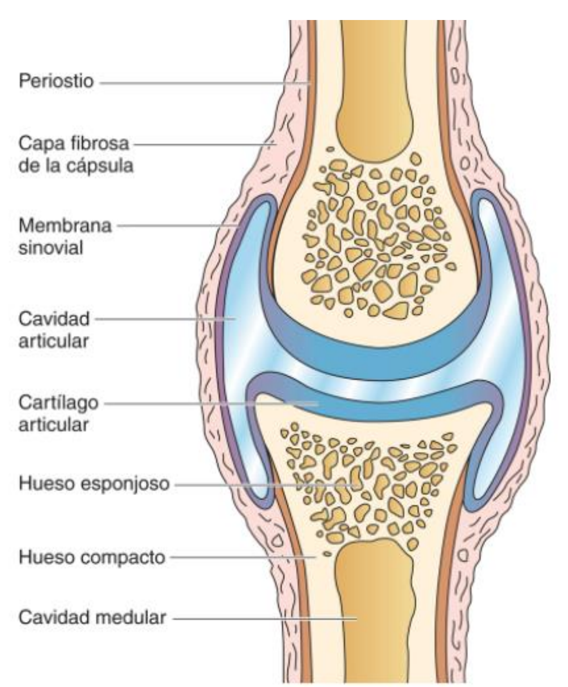


FIG. 7.28 Anatomía ilustrada de la articulación diartrósica.

En la capa sinovial hay dos tipos de células: las **células de tipo A** son macrófagos que muestran un aparato de Golgi bien desarrollado y muchos lisosomas, pero solo una pequeña cantidad de RER. Estas células fagocíticas son responsables de eliminar los residuos del espacio de la articulación. Las **células de tipo B** se parecen a los fibroblastos, tienen un RER bien desarrollado y se cree que secretan el **líquido sinovial.**

El líquido sinovial contiene una alta concentración de **ácido hialurónico** y la glicoproteína **lubricina** combinada con el filtrado del plasma. Además de aportar nutrientes y oxígeno a los condrocitos del cartílago articular, este líquido tiene un alto contenido de ácido hialurónico y lubricina que le permite actuar como un lubricante para la articulación. Los macrófagos del líquido sinovial fagocitan los desechos en el espacio articular.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 7.29 a 7.32.

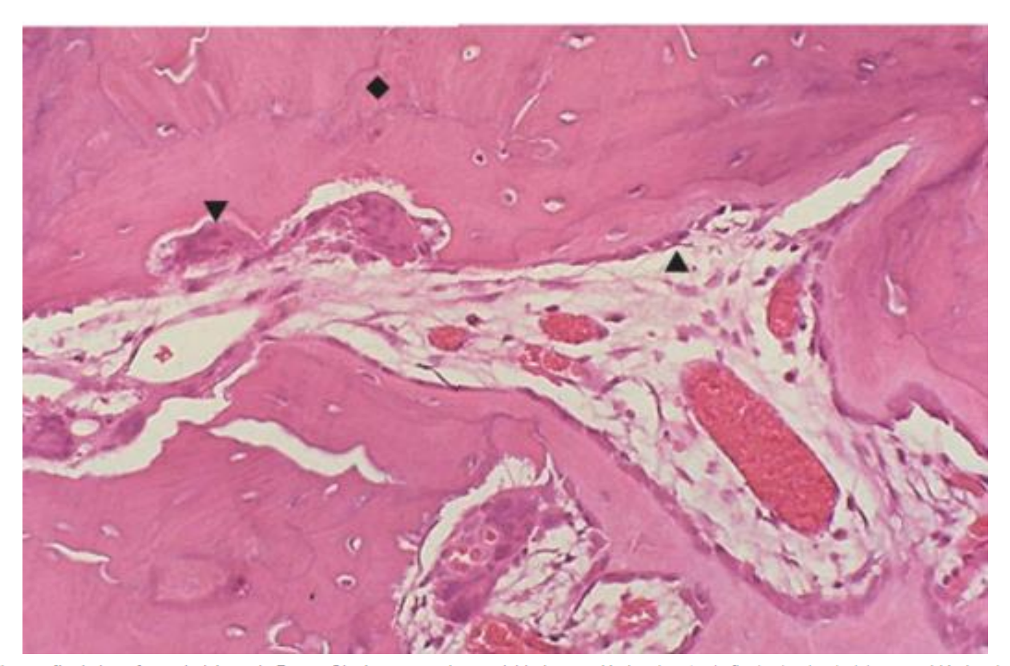


FIG. 7.29 Micrografía de la enfermedad ósea de Paget. Obsérvese que hay actividad osteoclástica *(punta de flecha hacia abajo)* y osteoblástica *(punta de flecha hacia arriba)*, que da un aspecto microscópico desorganizado del patrón laminar del hueso. Obsérvese también la línea de cemento dispuesta de forma irregular *(rombo)*. (Tomado de Klatt EC. *Robbins and Cotran Atlas of Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:446, con autorización.)

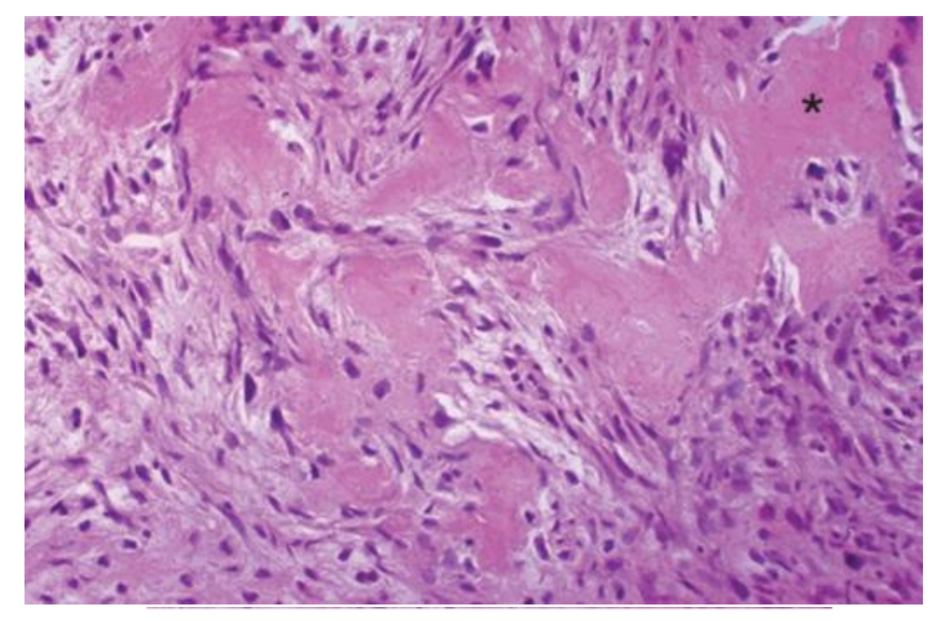


FIG. 7.30 Micrografía de un osteosarcoma. Obsérvese que las células neoplásicas en forma de huso están fabricando un osteoide rosáceo *(asterisco)*, un rasgo característico del osteosarcoma. (Tomado de Klatt EC. *Robbins and Cotran Atlas of Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:453, con autorización.)

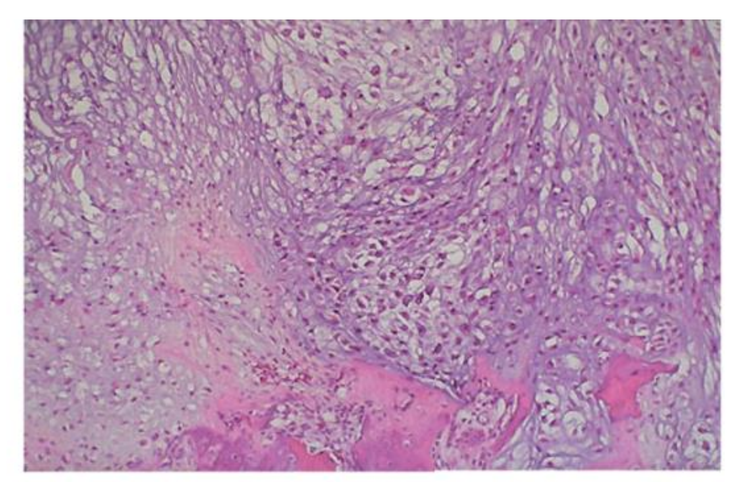


FIG. 7.31 Micrografía de un condrosarcoma. Obsérvese que los condrocitos del cartílago están dispuestos al azar y que el hueso en la parte inferior de la micrografía está siendo invadido y destruido por las células malignas. (Tomado de Klatt EC. *Robbins and Cotran Atlas of Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:456, con autorización.)

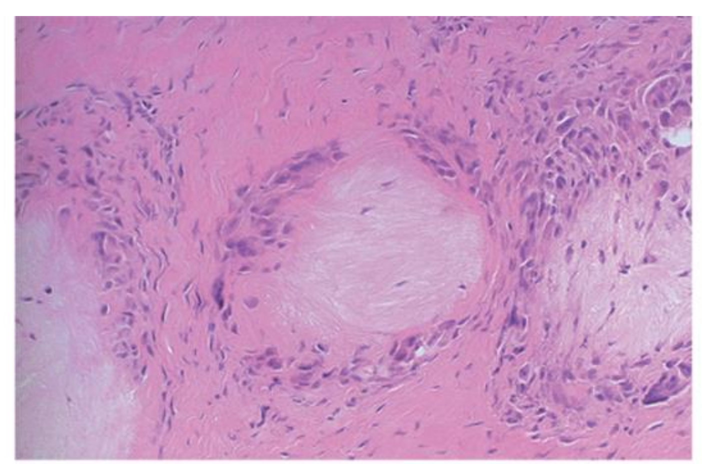


FIG. 7.32 Micrografía de la artritis gotosa de una articulación. Obsérvese que las áreas pálidas en el centro de la micrografía son regiones de depósito de cristales de urato. Los cristales de urato provocan una respuesta inflamatoria que se aprecia por las células inflamatorias crónicas que los rodean. (Tomado de Klatt EC. *Robbins and Cotran Atlas of Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:464, con autorización.)

Instrucciones del laboratorio de histología: cartílago y hueso

Cartílago

El *cartílago hialino* se observa mejor en los anillos en C de la tráquea. A bajo aumento puede observarse el pericondrio a lo largo de todo el cartílago, diferenciándolo fácilmente de la matriz del cartílago con sus lagunas, distribuidas por toda esta matriz de aspecto homogéneo, alojando a condrocitos (v. fig. 7.2, P, M, *flecha*). A aumento medio se evidencian las células condrogénicas y los condroblastos en la capa celular del pericondrio, y los condrocitos son claramente visibles en sus lagunas (v. fig. 7.3 Cg, Cb, P, C). A gran aumento se evidencian los condroblastos del pericondrio celular y está claro que la matriz posee dos componentes, la matriz territorial más oscura y la matriz interterritorial más clara. Una cápsula pericelular estrecha rodea a cada laguna. El cartílago hialino joven puede crecer intersticialmente, demostrando la presencia de nidos de células (v. fig. 7.4, *flecha*, PC, MT, MI, *borde rojo, área encuadrada*).

El *cartílago elástico* suele etiquetarse como tal; es sumamente parecido al cartílago hialino, salvo por la gran cantidad de fibras elásticas en su matriz y en su pericondrio (fig. 7.5, *flechas*, P). A aumento medio resulta más fácil diferenciar entre las capas fibrosa y celular del pericondrio. Estas fibras elásticas se entrecruzan en el pericondrio y en la matriz. Algunas de las lagunas parecen vacías, ya que el condrocito se encoge durante el proceso de preparación de las muestras (fig. 7.6, PF, PC, FE, L, *flechas*).

El *fibrocartílago* se observa mejor en el disco intervertebral, donde sus condrocitos parecen formar filas de células más o menos paralelas. Estos haces paralelos gruesos de fibras de colágeno de tipo I separan las filas de los condrocitos entre sí (v. fig. 7.7C, *flechas*). La mayoría de las veces, el fibrocartílago no posee pericondrio.

Hueso

El *hueso compacto descalcificado* puede observarse en una micrografía de una costilla a bajo aumento, donde se evidencian sus cuatro sistemas laminares. Inmediatamente por debajo del periostio se encuentra la lámina circunferencial externa fina, y rodeando la cavidad medular está el sistema laminar circunferencial interno. Gran parte del grosor de la costilla está formado por las osteonas y el sistema laminar intersticial. Cada osteona posee un canal central, conocido como conducto de Havers. Los conductos o canales de Volkmann conectan los conductos de Havers vecinos (v. fig. 7.8, P, LCE, LCI, *área encuadrada*, LI, CH, CV; v. también fig. 7.17). A gran aumento, se observan los osteocitos en sus lagunas. Puede apreciarse claramente la línea de cemento que rodea cada osteona y los revestimientos del conducto de Havers están bien definidos por células osteoprogenitoras y osteoblastos. El inicio de la osteona se sitúa en la luz de un vaso sanguíneo que ocupa gran parte del conducto de Havers (v. fig. 7.9, Oc, L, Lc, Op, Os). En los cortes microscópicos de la osificación intramembranosa se observan osteoblastos y un osteoclasto, con sus numerosos núcleos (v. fig. 7.10, Ob, Oc).

El *hueso compacto (hueso no descalcificado)* debe compararse con su homólogo descalcificado que se acaba de examinar. En este hueso compacto no hay células, peros sus sistemas laminares están bien definidos. En la periferia externa, donde debería estar el periostio, se observan láminas circunferenciales externas; como antes, la sustancia del hueso está compuesta de numerosas osteonas y ocasionalmente de láminas intersticiales. Los conductos de Havers y de Volkmann también pueden identificarse con facilidad. Las lagunas que están ocupadas por los osteocitos en el hueso vivo están llenas de polvo óseo en el hueso compacto (v. fig. 7.15, LCE, *área encuadrada*, Ll, CH, CV, *flechas*). A gran aumento se observa el conducto de Havers rodeado de varias láminas concéntricas de hueso. Las lagunas llenas de polvo óseo y los canalículos están bien definidos (v. fig. 7.16, L, *flechas*).

La *osificación intramembranosa* se observa mejor en un corte de la cabeza de un embrión de cerdo. La osificación tiene lugar en un tejido conjuntivo mesenquimatoso sumamente vascularizado que se condensa para formar el futuro periostio y empiezan a formarse trabéculas pequeñas de hueso. A medida que se va añadiendo hueso a estas trabéculas, va evidenciándose la formación de osteonas. Se aprecian fácilmente los osteoblastos y los osteocitos en sus lagunas (v. fig. 7.19, VS, TCM, P, T, *área encuadrada, punta de flecha, flechas*). A mayor aumento y en una región algo más desarrollada, las osteonas en desarrollo son bastante evidentes y se observan claramente los osteocitos (en sus lagunas) y los osteoblastos a lo largo de las trabéculas (v. fig. 7.20, Os, *puntas de flecha, flechas*).

La *osificación endocondral* tiene lugar en un modelo de cartílago. A medida que va formándose hueso alrededor de la zona media del cartílago, el pericondrio se convierte en periostio y el collar óseo subperióstico, con osteocitos en sus lagunas, sigue elongándose hacia las dos epífisis. El hueso también se deposita en fragmentos de cartílago calcificado dentro del centro del molde del cartílago formando un complejo de cartílago y hueso calcificado (fig. 7.23, P, h, *flechas*). A mayor aumento se aprecia el periostio y el collar óseo subperióstico, con osteocitos en sus lagunas, que se remodelará por los osteoclastos desde su lado en contacto con la médula ósea. La irrigación de la médula ósea futura también se evidencia por la riqueza de vasos sanguíneos. El hueso calcificado y el cartílago calcificado coexisten durante cierto tiempo, para resorberse en una etapa más tardía. Los osteoblastos siguen fabricando hueso (v. fig. 7.24, P, CP, Oc, MO, VS, B, C, Ob). A mayor aumento, los osteoclastos, cuyos numerosos núcleos son claramente evidentes, labran una laguna de Howship en la superficie trabecular. Las células mesenquimatosas están muy próximas a las trabéculas óseas. Un osteoblasto, rodeado casi por completo de la matriz ósea que deposita, está en camino de convertirse en un osteocito (v. fig. 7.25, Ocl, *puntas de flecha, flechas*, Fi, T, FOc).

Preguntas de revisión

1. Una mujer delgada de 82 años acude al servicio de urgencias con un dolor intenso en la espalda que se irradia hacia los costados de la región torácica inferior. Ha perdido peso durante los últimos años y ha desarrollado una «joroba». Su posible diagnóstico es:

   a. osteopetrosis
   b. enfermedad de Paget
   c. osteomalacia
   d. osteoma
   e. osteoporosis

2. Un paciente de baja estatura pregunta sobre la implicación genética de su condición y le gustaría saber el motivo. El médico sabe que el paciente padece acondroplasia. ¿Cuál de los siguientes motivos sería el correcto sobre su estado?

   a. falta de calcificación de la placa epifisaria
   b. falta de formación de matriz en la placa epifisaria
   c. calcificación excesiva de la placa epifisaria
   d. formación excesiva de condrocitos en la placa epifisaria
   e. reducción de la formación de condrocitos en la placa epifisaria

3. La enzima lipoproteína lipasa se localiza en el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos. Esta enzima:

   a. actúa en la síntesis de quilomicrones
   b. actúa en la síntesis de VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad)
   c. es fabricada por los fibroblastos
   d. es fabricada por los adipocitos
   e. es fabricada por los macrófagos

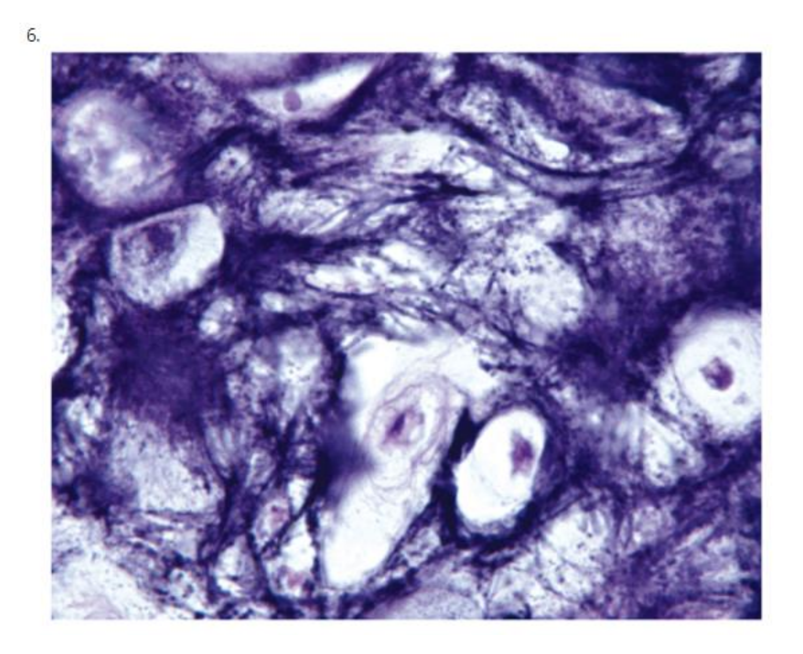
4. Los macrófagos son células que:

   a. realizan la endocitosis de lípidos
   b. proceden de los linfocitos
   c. proceden de los monocitos
   d. sintetizan y liberan interferón γ (IFN-γ)
   e. fagocitan células del polvo

5. En un paciente diagnosticado de una respuesta inflamatoria crónica ¿qué tipo de células abundan?

   a. macrófagos
   b. neutrófilos
   c. basófilos
   d. eosinófilos
   e. linfocitos

6.



Un paciente acude con un nódulo en la cavidad oral/orofaringe. La micrografía óptica era de una zona normal de su biopsia. La estructura que alberga el nódulo es:

a. úvula

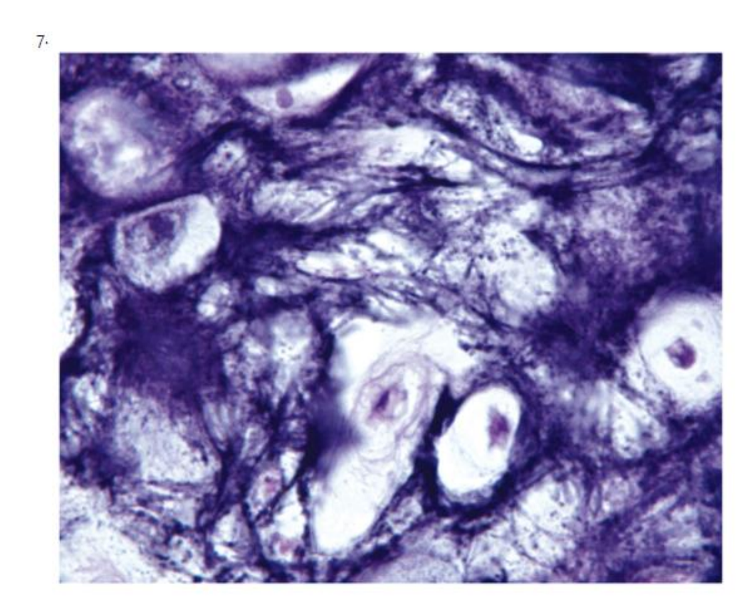
b. paladar duro

c. paladar blando

d. epiglotis

e. amígdala palatina

7.



Los tipos de fibras predominantes en esta micrografía óptica son fibras elásticas y:

a. colágeno de tipo I

b. colágeno de tipo II

c. colágeno de tipo III

d. colágeno de tipo IV

e. colágeno de tipo V

8. En un paciente diagnosticado de una respuesta inflamatoria aguda ¿qué tipo de células abundan?

a. macrófagos
b. neutrófilos
c. basófilos
d. eosinófilos
e. linfocitos

9. Un paciente es examinado por su médico, quien determina que padece un gen defectuoso que codifica para una forma inactiva de la hormona leptina. Este paciente:

a. bebe mucho líquido
b. no bebe suficiente líquido
c. tiene muy poco apetito
d. tiene un apetito voraz
e. tiene accesos de vómitos incontrolables

10. De lo siguiente, ¿qué sucede en la osificación endocondral?

a. el periostio se transforma en pericondrio
b. los condrocitos se hipertrofian y mueren
c. el crecimiento intersticial aumenta de tamaño el collar óseo subperióstico
d. el cartílago calcificado se descalcifica
e. el hueso calcificado es reemplazado por cartílago

Respuestas

1. E. La osteoporosis es una disminución de la densidad ósea asociada a la edad en la que el contenido de calcio y la masa ósea están disminuidos. Varias de las vértebras de la paciente están hundidas, lo que provoca una alteración de la curvatura normal de la columna, con la consiguiente joroba en la zona. La osteopetrosis, una enfermedad familiar, da lugar a un aumento de la densidad ósea, en lugar de un descenso. La enfermedad de Paget es una anomalía del esqueleto óseo en el que los huesos se vuelven más gruesos, pero menos calcificados, que el hueso normal. La osteomalacia es la forma adulta del raquitismo y es una enfermedad del hueso por el déficit de vitamina C. El osteoma es un pequeño tumor óseo que puede aparecer en prácticamente cualquier lugar del esqueleto.
2. E. La acondroplasia se debe a una mutación puntual (arginina por glicina) en el receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR3). Cuando el FGF se une a su receptor se inhibe la proliferación de condrocitos en la zona de proliferación y la hipertrofia de la placa epifisaria. La placa epifisaria no aumenta de grosor y el hueso no crece en longitud. La forma mutada del FGFR3 está siempre activada; por lo tanto, la placa epifisaria no aumenta de grosor y los huesos largos de la persona no aumentan de longitud, provocando enanismo. La calcificación y la formación de la matriz parecen ser normales con la acondroplasia.
3. D. La lipoproteína lipasa, una enzima producida y liberada por los adipocitos, entra en la luz de los vasos sanguíneos; se adhiere al revestimiento endotelial, y cataliza la degradación de los quilomicrones, los triglicéridos y la VLDL a ácidos grasos libres y glicerol. Los quilomicrones se forman en la mucosa del intestino delgado y las VLDL se fabrican en los hepatocitos del hígado.
4. C. Cuando los monocitos abandonan el torrente sanguíneo y entran en la matriz extracelular de los espacios del tejido conjuntivo se convierten en macrófagos. Algunos macrófagos entran en regiones específicas del cuerpo y adquieren una denominación específica, como las células del polvo (macrófagos alveolares) del sistema respiratorio. Estas células fagocitan materia particulada extraña, así como restos celulares de células muertas o destruidas. Los macrófagos son activados por el IFN-γ y fabrican TNF-α.
5. E. Un paciente con una inflamación crónica muestra gran abundancia de linfocitos en el foco de la inflamación. Aunque los macrófagos y los eosinófilos también se verán atraídos al foco, no aparecen en cifras tan grandes como los linfocitos. Los neutrófilos abundan en un foco de inflamación aguda. Los basófilos también están aumentados hasta cierto punto.
6. D. El tejido es cartílago elástico. De esta lista, solamente la epiglotis posee cartílago elástico en su parte central.
7. B. El tejido es cartílago elástico. Los dos tipos de fibras principales incluidos en su matriz son fibras elásticas y fibras de colágeno de tipo II.
8. B. Un paciente con una inflamación aguda mostrará gran abundancia de neutrófilos en el foco de la inflamación. Aunque los macrófagos y los eosinófilos también se verán atraídos al foco, no aparecen en cifras tan grandes como los neutrófilos. Los linfocitos abundan en un foco de inflamación crónica. Los basófilos también están aumentados hasta cierto punto.
9. D. La leptina es la hormona que controla el centro del apetito del hipotálamo. Las personas que no producen leptina o que producen una forma inactiva de la hormona tienen un apetito voraz y ganan peso de una forma descontrolada. La leptina no controla el centro de la sed del cerebro ni induce vómitos.
10. B. Los condrocitos del molde de cartílago proliferan por hipertrofia y muerte celular. A medida que se forma el collar óseo subperióstico, el pericondrio se transforma en periostio. El collar óseo subperióstico está calcificado; por lo tanto, es incapaz de crecer mediante crecimiento intersticial. En lugar de ello, se vuelve más grueso debido a crecimiento por aposición. El cartílago calcificado no se descalcifica, sino que es reemplazado por hueso.

8: Músculo

Las células musculares están especializadas en la contracción, permitiendo el movimiento. Los organismos aprovechan la contracción de las células musculares y la disposición de los componentes extracelulares del músculo para permitir la locomoción, la constricción, el bombeo y otros movimientos de propulsión.

Las células musculares se denominan ***estriadas*** o ***lisas*** dependiendo de la presencia o ausencia respectivamente de una organización de proteínas miofibrilares contráctiles, los miofilamentos, la cual se repite de forma regular. Las células del músculo **estriado** muestran la característica alternancia de bandas transversales claras y oscuras, las cuales están ausentes en el músculo liso. Hay dos tipos de músculo estriado: el **músculo esquelético,** que representa la mayor parte de la masa muscular voluntaria del cuerpo y aproximadamente el 40% del peso corporal total, y el **músculo cardíaco,** involuntario, que se limita casi exclusivamente al corazón. La mayor parte del **músculo liso** se localiza en las paredes de los vasos sanguíneos, las paredes del tracto digestivo y en la dermis cutánea.

Suelen utilizarse términos propios para referirse a ciertos componentes de las células musculares. La membrana de la célula muscular se denomina ***sarcolema;*** el citoplasma, ***sarcoplasma;*** el retículo endoplasmático liso (REL), ***retículo sarcoplasmático,*** y, en ocasiones, las mitocondrias, conocidas en ocasiones como ***sarcosomas.*** Debido a que son mucho más largas que anchas, las células musculares suelen denominarse ***fibras musculares***. Sin embargo, a diferencia de las fibras de colágeno y elásticas, las fibras musculares son entidades vivas.

Los tres tipos de músculo derivan del mesodermo. El músculo cardíaco se origina en el mesodermo esplacnopleural, la mayor parte del músculo liso deriva del mesodermo esplácnico y somático, y la mayoría de los músculos esqueléticos se originan a partir del mesodermo somático.

Músculo esquelético

El músculo esquelético está formado por células largas, cilíndricas, multinucleadas, que se contraen voluntariamente para facilitar el movimiento del cuerpo o de sus partes.

Durante el desarrollo embrionario, varios cientos de **mioblastos,** precursores de las fibras musculares esqueléticas, se alinean de extremo a extremo, y se fusionan para formar células multinucleadas largas conocidas como ***miotubos.*** Estos miotubos recién formados fabrican componentes citoplásmicos, así como los elementos contráctiles del músculo, llamados ***miofibrillas.*** Las miofibrillas están formadas por **miofilamentos,** las proteínas responsables de la capacidad contráctil de la célula.

Las fibras musculares están dispuestas paralelas unas a otras, con espacios intercelulares interpuestos que albergan grupos paralelos de **capilares continuos.** Las fibras musculares esqueléticas son largas, cilíndricas, multinucleadas y estriadas, con un diámetro que varía de 10 a 100 µm, aunque en las fibras hipertrofiadas puede ser mayor (figs. 8.1 y 8.2). La fuerza relativa de una fibra muscular depende directamente de su diámetro, mientras que la fuerza de todo el músculo está en función del número y el grosor de las fibras que lo componen.

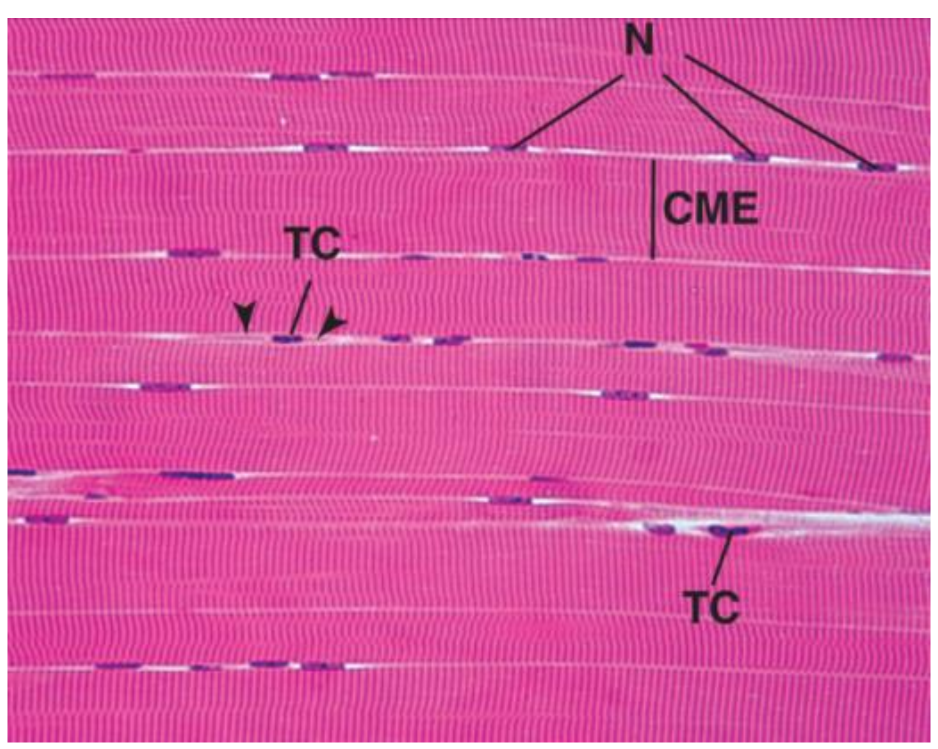


FIG. 8.1 Micrografía a bajo aumento de una sección longitudinal de músculo esquelético. Obsérvese que los núcleos (N) están localizados en la periferia y el interior de la célula muscular esquelética (CME), mientras que las células del tejido conjuntivo (TC) se localizan entre las fibras musculares esqueléticas. Las *puntas de flechas* señalan el citoplasma de una célula de tejido conjuntivo (×270).

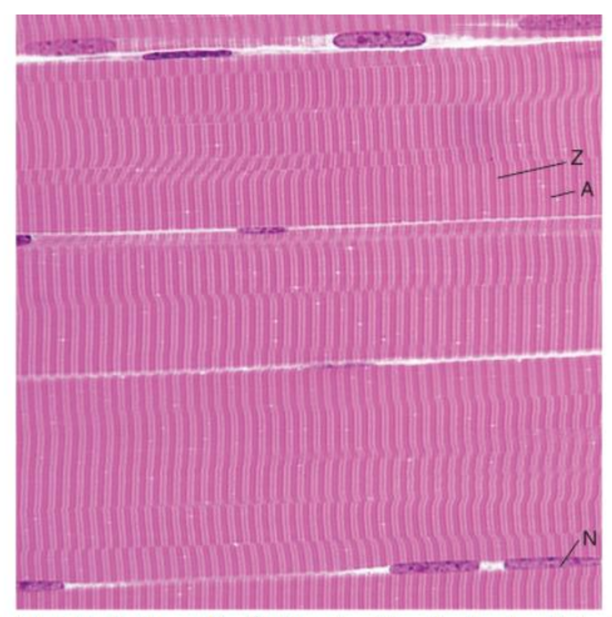


FIG. 8.2 Micrografía de una sección longitudinal del músculo esquelético. Obsérvense los núcleos situados en la periferia, así como los elementos de tejido conjuntivo entre las fibras musculares individuales (×540).

El músculo esquelético es de color rosado a rojo cuando se tiñe con hematoxilina y eosina (H&E) debido a su rica vascularización, así como a la presencia de **pigmentos de mioglobina,** proteína transportadora de oxígeno que se parece a la hemoglobina, pero de menor tamaño. Dependiendo del diámetro de la fibra, la cantidad de mioglobina, el número de mitocondrias, la extensión del REL, la concentración de diversas enzimas y la tasa de contracción, las fibras musculares pueden clasificarse en **rojas, blancas** o **intermedias** (tabla 8.1). Por lo general, un músculo, como el bíceps, contiene los tres tipos de fibras musculares en proporciones relativamente constantes que son características de ese músculo en particular. En los pollos, por ejemplo, los músculos del muslo son predominantemente de color rojo y los músculos del pecho son predominantemente blancos. La inervación de la fibra muscular parece ser el factor que determina de qué tipo es y, si experimentalmente se cambia, la fibra muscular se adapta a la modificación inducida de su inervación.

Tabla 8.1

Tipos de fibras musculares esqueléticas[a]

Características	**Fibras musculares rojas**	**Fibras musculares blancas**
Vascularización	Aporte vascular rico	Aporte vascular más escaso
Inervación	Fibras nerviosas más pequeñas	Fibras nerviosas más grandes
Diámetro de la fibra	Más pequeño	Más grande
Contracción	Lenta, pero repetitiva; no se fatiga fácilmente; contracción más débil	Rápida, pero se fatiga fácilmente; contracción más fuerte
Retículo sarcoplasmático	No extenso	Extenso
Mitocondrias	Numerosas	Pocas
Mioglobina	Abundante	Escasa
Enzimas	Ricas en enzimas oxidativas; adenosina- trifosfatasa escasa	Enzimas oxidativas escasas; ricas en fosforilasas y adenosina- trifosfatasa

[a] Las fibras musculares intermedias tienen características entre las fibras rojas y blancas.

Revestimientos de tejido conjuntivo

Los revestimientos de tejido conjuntivo del músculo esquelético son el epimisio, el perimisio y el endomisio.

Todo el músculo está rodeado por el **epimisio,** un tejido conjuntivo colagenoso, irregular y denso. El **perimisio,** un tejido conjuntivo colagenoso menos denso derivado del epimisio, rodea los haces **(fascículos)** de fibras musculares. El **endomisio,** formado por fibras reticulares y una **lámina externa** (lámina basal), rodea cada célula muscular (fig. 8.3). Puesto que estos elementos de tejido conjuntivo están interconectados, las fuerzas contráctiles ejercidas por las células musculares individuales se transfieren a ellos. Los tendones y las aponeurosis, que conectan el músculo al hueso y a otros tejidos, se continúan con el recubrimiento de tejido conjuntivo de los músculos y, por tanto, participan aprovechando las fuerzas de contracción para ejercer el movimiento.

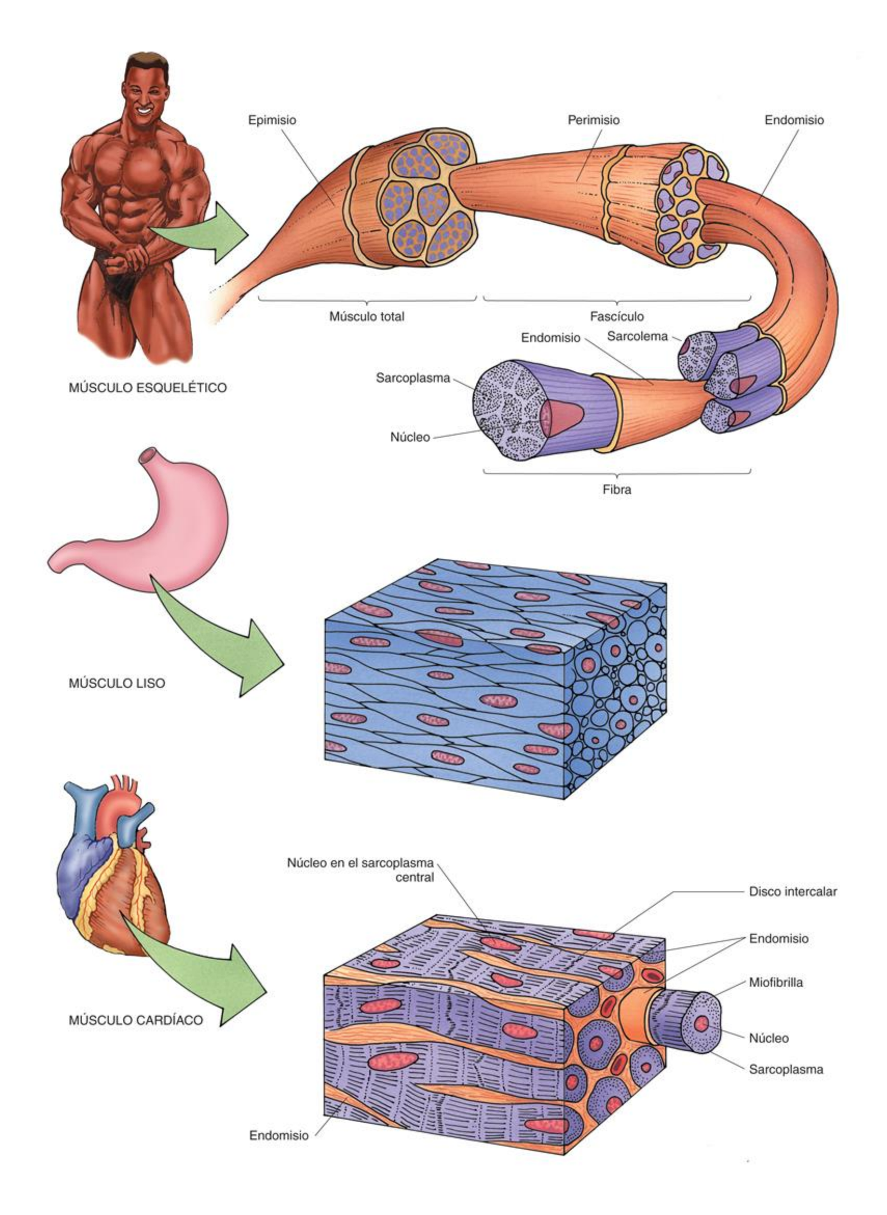


FIG. 8.3 Diagrama de los tres tipos de músculo. *Arriba,* músculo esquelético. *Centro,* músculo liso. *Abajo,* músculo cardíaco.

Microscopia óptica

La microscopia óptica de las fibras musculares esqueléticas muestra células largas, cilíndricas y multinucleadas cuyos numerosos núcleos están situados en la periferia.

Las fibras musculares esqueléticas son células multinucleadas, con sus numerosos núcleos situados en la periferia justo debajo de la membrana plasmática (v. figs. 8.1 a 8.3). Cada célula está rodeada por el endomisio, cuyas fibras reticulares finas se mezclan con las de las células musculares vecinas (figs. 8.4 a 8.6). Las **células satélite** pequeñas **(células madre miogénicas),** que tienen un solo núcleo y actúan como células regenerativas, se encuentran en depresiones poco profundas en la superficie de las células musculares, compartiendo la lámina basal de la fibra muscular. La red de cromatina del núcleo de las células satélite es más densa y gruesa que la de las fibras musculares.

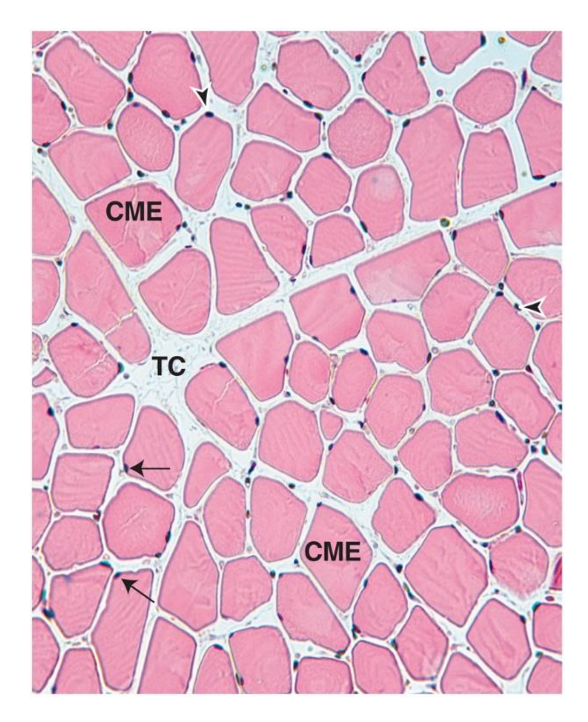


FIG. 8.4 Esta micrografía óptica a aumento medio de una sección transversal de una célula muscular esquelética (CME) muestra que los núcleos *(flechas)* se localizan en la periferia de las células (×270).



FIG. 8.5 Micrografía de una sección transversal del músculo esquelético. Obsérvese la localización periférica de los núcleos (N), así como el capilar (C) situado en los elementos de tejido conjuntivo delgados del endomisio (E). Obsérvese también el perimisio (P), que envuelve los haces de fibras musculares (×540).

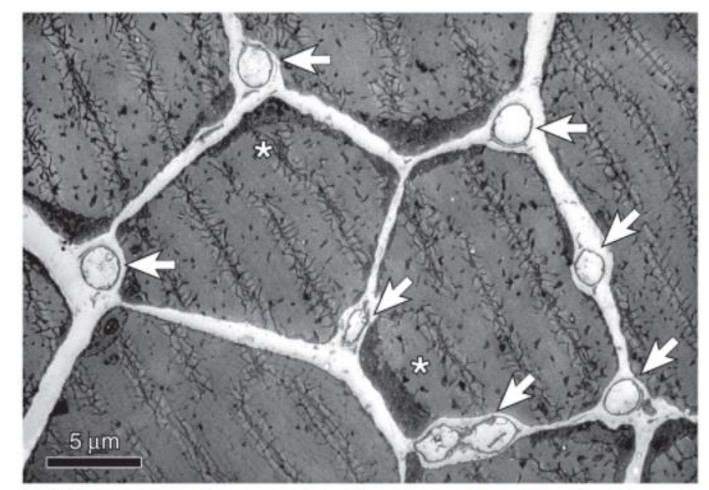


FIG. 8.6 Esta es una micrografía electrónica de transmisión de una sección transversal de músculo esquelético. Obsérvese que numerosos capilares *(flechas)* rodean cada fibra muscular esquelética y la presencia de grupos de mitocondrias cerca de los capilares *(asteriscos)*. (Reproducido con autorización de Baum O, Jentsch L, Odriozola A, et al. Ultraestructure of skeletal muscles in mice lacking muscle-specific VEGF expression. *Anat Rec*. 2017;300:2239-2249.)

Gran parte del sarcoplasma de las células del músculo esquelético se compone de grupos longitudinales de **miofibrillas** cilíndricas, con un diámetro de 1 a 2 µm cada una (fig. 8.7). Por lo tanto, cada célula posee un número de miofibrillas muy empaquetadas que se extienden a lo largo de la célula y que están alineadas entre sí con gran precisión. Esta disposición en paralelo y altamente ordenada es responsable de las estriaciones transversales en bandas claras y oscuras características del músculo esquelético que se aprecian en la sección longitudinal (v. figs. 8.1 y 8.2).

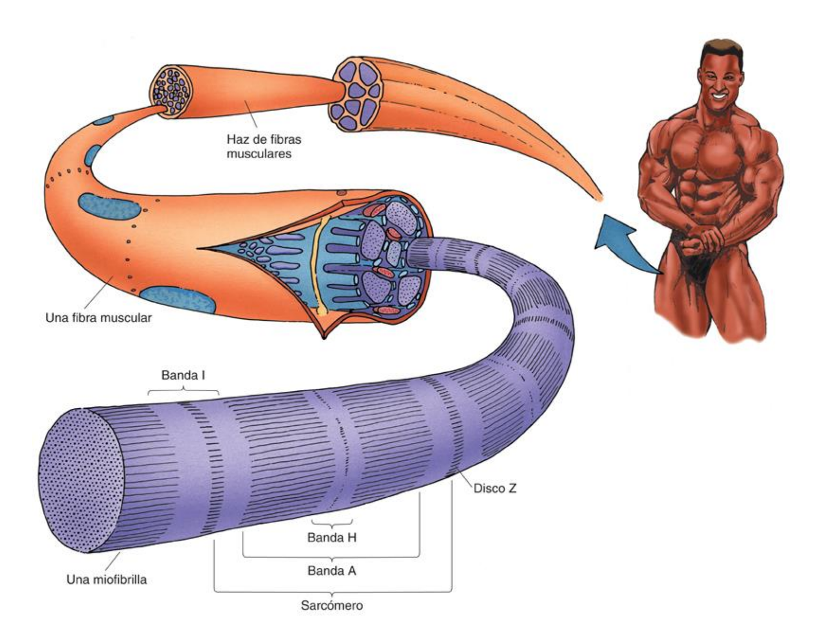


FIG. 8.7 Diagrama de la organización de las miofibrillas y los sarcómeros dentro de una célula del músculo esquelético. Obsérvese que todo el músculo está rodeado por un revestimiento de tejido conjuntivo grueso, conocido como *epimisio*, que aporta elementos más delgados de tejido conjuntivo (el perimisio) los cuales rodean los haces de fibras del músculo esquelético. Las células musculares individuales están rodeadas por elementos de tejido conjuntivo aún más delgados, el endomisio. Cada fibra muscular esquelética posee un sarcolema que tiene invaginaciones tubulares, los túbulos T, que atraviesan el sarcoplasma y están flanqueados por cisternas terminales del retículo sarcoplasmático. Los elementos contráctiles de la fibra muscular esquelética se organizan en unidades cilíndricas, conocidas como *miofibrillas*. Cada miofibrilla se compone de miles de sarcómeros.

Las bandas oscuras se conocen como ***bandas A*** (**A**nisótropas con luz polarizada), y las bandas claras se conocen como ***bandas I*** (**I**sótropas con luz polarizada). El centro de cada banda A está ocupado por una zona pálida, la **banda H,** que está dividida en dos por la **línea M** fina **(puente M).** Cada banda I está dividida en dos por una línea oscura fina, el **disco Z (línea Z).** La región de la miofibrilla entre dos discos Z sucesivos se denomina ***sarcómero,*** tiene 2,5 µm de longitud y se considera que es la unidad contráctil de las fibras musculares esqueléticas (fig. 8.8; v. también fig. 8.7).

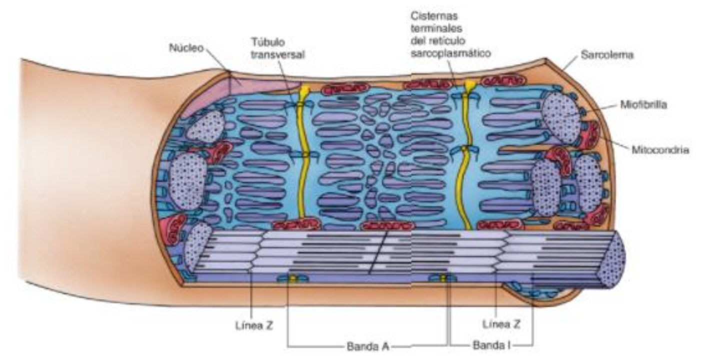


FIG. 8.8 Diagrama de la organización de las tríadas y los sarcómeros del músculo esquelético. Obsérvese que en el músculo esquelético la tríada siempre se localiza en la unión de las bandas A e I, lo que permite la rápida liberación de iones calcio desde las cisternas terminales del retículo sarcoplasmático justo en la región donde la interacción de los filamentos gruesos y delgados puede producir un acortamiento eficaz del sarcómero. Obsérvese la presencia de mitocondrias alrededor de la periferia de las miofibrillas.

Durante la contracción muscular, las diversas bandas transversales se modifican de una forma característica. La banda I se hace más estrecha, la banda H y la línea M dejan de verse, y los discos Z adyacentes se acercan entre sí (aproximando la interfase entre las bandas A e I), pero el ancho de las bandas A no se modifica.

Estructura fina de las fibras del músculo esquelético

Los estudios de microscopia electrónica han puesto de manifiesto la importancia funcional y morfológica de los componentes estructurales del músculo esquelético y las alteraciones de las diferentes bandas transversales cuando se contrae la fibra muscular esquelética. La descripción a continuación se basa en el músculo esquelético de los **mamíferos.**

Túbulos T y el retículo sarcoplasmático

Los túbulos T y el retículo sarcoplasmático son componentes esenciales que intervienen en la contracción del músculo esquelético.

Una característica distintiva de la membrana del músculo esquelético es que se continúa dentro de la fibra muscular esquelética como numerosas y largas invaginaciones tubulares que se conocen como los ***túbulos T (túbulos transversales;*** v. fig. 8.8), los cuales atraviesan transversalmente la célula muscular y, en las células del músculo esquelético de los mamíferos, se encuentran específicamente en el plano de la unión de las bandas A e I. Por lo tanto, cada sarcómero posee dos conjuntos de túbulos T, uno en cada interfase de las bandas A e I. Estos túbulos se ramifican y se anastomosan mientras se mantienen en un solo plano. Así, los túbulos T se extienden profundamente en el interior de la célula muscular y facilitan la conducción de las ondas de despolarización a lo largo del sarcolema (figs. 8.9 y 8.10).



FIG. 8.9 Micrografía electrónica de una sección longitudinal del músculo esquelético de una rata (×19.330). (Por cortesía del Dr. J. Strum.)

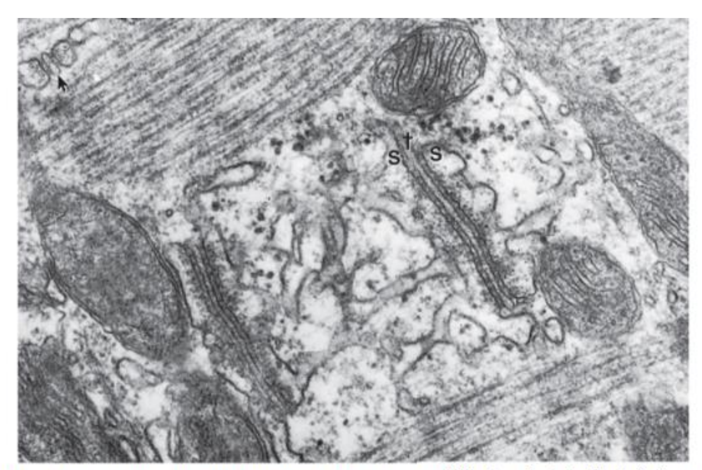


FIG. 8.10 Micrografía electrónica de las tríadas y el retículo sarcoplasmático del músculo esquelético (×57.847). La *flecha* indica una sección transversal del túbulo T flanqueado por las cisternas terminales. *S*, cisternas terminales del retículo sarcoplasmático; *t*, túbulo T. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

El **retículo sarcoplasmático (RS),** que almacena *calcio intracelular*, está muy relacionado con las bandas A e I, así como con los túbulos T. El RS forma una malla alrededor de cada miofibrilla y presenta las **cisternas terminales** dilatadas en cada unión A-I. Por tanto, dos de estas cisternas están siempre en estrecha relación con un solo túbulo T, formando una triple estructura conocida como **tríada,** en la que un túbulo T está flanqueado a cada lado por una cisterna terminal. Esta disposición permite que las ondas de despolarización se extiendan de forma casi instantánea desde la superficie del sarcolema a través de la célula hasta las cisternas terminales, que tienen **canales de liberación de calcio dependientes de voltaje (pies de unión)** en su membrana.

El RS regula la contracción muscular a través del secuestro (que produce la relajación muscular) y la liberación (que produce la contracción del músculo) de iones calcio (Ca^{2+}) en el sarcoplasma. La onda de despolarización transmitida por los túbulos T provoca la apertura de estos canales de las cisternas terminales, con la consiguiente liberación de Ca^{2+} hacia el citoplasma y en la proximidad de las miofibrillas.

Las miofibrillas se mantienen alineadas con precisión entre sí por los filamentos intermedios de **desmina** (durante el desarrollo embrionario lo hace la **vimentina**) y por complejos de moléculas asociados a esta. Los filamentos de desmina se unen a la **plectina,** que sujeta entre sí estos filamentos intermedios y a la periferia de los discos Z de las miofibrillas vecinas. Otra proteína, la **αβ-cristalina,** una molécula de tipo chaperona, se une a las moléculas de desmina en su anclaje con el disco Z, lo que garantiza que la fuerza de la contracción muscular no daña la integridad de las moléculas de desmina. También se ha demostrado que la desmina une los discos Z a las mitocondrias, al núcleo y a los filamentos de actina de la fibra muscular. Por tanto, parece que los filamentos de desmina son responsables de mantener la integridad estructural de la fibra muscular.

Los haces más periféricos de miofibrillas situados justo por debajo del sarcolema están anclados por filamentos de desmina a zonas específicas de la cara citoplásmica del sarcolema, denominados ***costámeros.*** Estos costámeros son ricos en un grupo complejo de proteínas sarcolémicas conocido como ***complejo de glicoproteína asociada a distrofina,*** compuesto por **distrofina, complejo distroglicano, complejo sarcoglicano, distrobrevina, sintrofina** y una serie de proteínas que parecen tener menos importancia.

- La **distrofina** es una proteína muy larga, con un extremo unido a los filamentos de actina del citoesqueleto justo al lado del sarcolema. El otro extremo se une a las distrobrevinas, a la subunidad β de la molécula de distroglicano y a las sintrofinas. Parece que la distrofina protege al sarcolema de lesiones durante la contracción muscular.
- El **complejo distroglicano** es una glicoproteína compuesta de una **subunidad α** extracelular y una **subunidad β** transmembrana. La fracción intracelular de la subunidad β se une a la distrofina, mientras que la fracción extracelular se une a su subunidad α. A su vez, la subunidad α se une a la **laminina** de la **lámina externa.**
- El **complejo sarcoglicano** se compone de cinco proteínas transmembrana (α, β, γ, δ y ε) que se unen a las subunidades α y β del distroglicano, reforzando así la membrana de la célula muscular esquelética.
- La **distrobrevina** es una proteína intracelular pequeña, con forma de varilla, que se une tanto a la distrofina como a la sintrofina, y proporciona así soporte a la distrofina.
- La **sintrofina** se une a la distrobrevina y a la distrofina, y proporciona un mayor apoyo a los costámeros. Además, la sintrofina forma enlaces con la enzima **óxido nítrico sintasa (NOS).** Durante la contracción muscular facilita la formación de óxido nítrico, un vasodilatador que aumenta el diámetro de los vasos sanguíneos regionales, incrementando el flujo de sangre en la zona.

Debajo del sarcolema e intercaladas entre y dentro de las miofibrillas hay numerosas mitocondrias alargadas con muchas crestas interdigitadas. Pueden situarse paralelamente al eje longitudinal de la miofibrilla o bien envolviendo la miofibrilla. Además, hay numerosas mitocondrias justo por debajo del sarcoplasma.

Correlaciones clínicas

El término *distrofia muscular* describe una serie de cuadros genéticos que provocan una debilidad progresiva de los músculos esqueléticos, que comienza en la infancia y empeora progresivamente. Aunque existen al menos nueve variantes diferentes de la distrofia muscular, más del 50% de los pacientes padecen **distrofia muscular de Duchenne (DMD),** la cual afecta casi exclusivamente a los niños varones. La DMD, un trastorno recesivo ligado al cromosoma X (2 por cada 10.000 nacimientos), aparece por primera vez hacia los 4 años de edad y el cuadro clínico empeora rápidamente. Las células musculares sufren daños por la escasez, y a veces por la ausencia completa, de distrofina que, en una persona normal, se encargan de proteger la integridad del sarcolema durante la contracción muscular. La ausencia de esta molécula ocasiona daños en la membrana de la célula muscular esquelética que, a la larga, produce la muerte de las fibras musculares. Las células musculares muertas son reemplazadas por adipocitos y el aspecto macroscópico del músculo puede parecer bastante robusto, cuando de hecho tiene menor capacidad de desarrollar su función. Los niños afectados pierden pronto la capacidad para levantarse y caminar. Con el tiempo quedan confinados en una silla de ruedas. Lamentablemente, no tiene cura y la vida media de estos pacientes ronda los 25 años de edad. Sin embargo, gracias a la administración de corticoides, terapia física y tratamientos con respiradores, pueden prolongar su supervivencia hasta algo más de los 40 años. La muerte suele deberse a la imposibilidad para respirar, dada la disfuncionalidad de los músculos responsables de la respiración. Es de esperar que la terapia génica, y en especial la edición genómica con la herramienta de edición CRISPR/Cas9, pueda curar esta enfermedad genética.

Las miofibrillas están compuestas por miofilamentos gruesos y delgados intercalados.

La microscopia electrónica revela las mismas bandas que se observan con la microscopia óptica, pero muestra además la presencia en paralelo de **filamentos gruesos (miofilamentos gruesos)** y de **filamentos delgados (miofilamentos delgados)**, intercalados entre sí, y con forma de varilla. Los **filamentos gruesos** (15 nm de diámetro y 1,5 µm de longitud) están formados por **miosina II** y proteínas asociadas. Los **filamentos delgados** (7 nm de diámetro y 1 µm de longitud) están formados principalmente de **actina F** (filamentosa) y proteínas asociadas. Las estructuras detalladas de estos filamentos se presentan en este apartado.

Los **extremos positivos** de los filamentos *delgados* se originan en el disco Z y se proyectan hacia el centro de los dos sarcómeros adyacentes, dirigiéndose de esta manera en direcciones opuestas. Por tanto, un solo sarcómero tiene dos grupos de matrices paralelas de filamentos delgados de actina, cada uno unido a un disco Z, con todos los filamentos de cada grupo dirigidos hacia el centro del sarcómero (fig. 8.11). Los filamentos *gruesos* también forman matrices paralelas, intercalándose con los filamentos de actina.

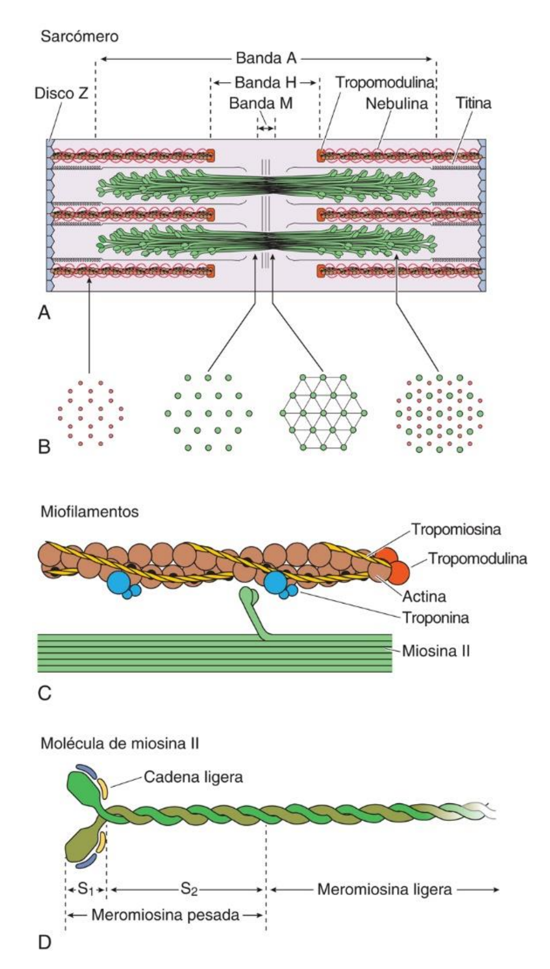


FIG. 8.11 Diagrama de un sarcómero y sus componentes. (A) Sarcómero. Las moléculas de miosina están dispuestas de forma antiparalela, de manera que sus cabezas se proyectan desde cada extremo del filamento grueso, y cada filamento grueso está anclado en su posición por cuatro moléculas de titina que se extienden desde el disco Z al centro del filamento grueso en la línea M. Además, cada filamento delgado se fija en su lugar por moléculas de nebulina que se extienden desde el disco Z al extremo distal del filamento delgado. (B) Perfiles transversales del sarcómero en las regiones indicadas. Cada filamento grueso está rodeado equidistalmente por seis filamentos delgados, de modo que siempre hay dos filamentos delgados entre los filamentos gruesos vecinos. (C) Filamentos gruesos y delgados. Cada filamento delgado está formado por dos cadenas de actinas F, y cada actina F se compone de numerosas moléculas de actina G ensambladas de cabeza a pie. Todos los surcos de un filamento delgado están ocupados por proteínas lineales, la tropomiosina, que se colocan de tal manera que bloquean el sitio de unión a la miosina a la actina G. Además, la molécula tripartita troponina está asociada a cada molécula de tropomiosina. Cuando la fracción troponina C de la troponina se une al calcio, el cambio conformacional de la molécula de troponina empuja la tropomiosina más profundamente en el surco, desenmascarando el sitio de unión a la miosina de la actina G y permitiendo que se produzca la contracción muscular. (D) Molécula de miosina. Cada molécula de miosina está formada por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. Las cadenas pesadas pueden digerirse por la tripsina generando las meromiosinas ligera y pesada, y cada meromiosina pesada puede ser digerida por la papaína dando lugar a los fragmentos S_1 y S_2.

En una fibra muscular esquelética relajada, los filamentos gruesos no se extienden a lo largo de toda la longitud del sarcómero, ni los filamentos delgados que se proyectan desde los dos discos Z del sarcómero se unen en la línea media. Por tanto, hay regiones en cada sarcómero, a ambos lados de cada disco Z, donde solo hay filamentos delgados. Estas porciones adyacentes de dos sarcómeros sucesivos se corresponden con la banda I que se observa en el microscopio óptico. Por ejemplo, la región de cada sarcómero que abarca toda la longitud de los filamentos gruesos es la banda A y la zona en el centro de la banda A, que está desprovista de filamentos delgados, es la banda H. Como se ha mencionado más arriba, la banda H está dividida en dos por la línea M, que consta de **miomesina, proteína C, creatina cinasa** y otras proteínas aún no bien caracterizadas que interconectan los filamentos gruesos para mantener su disposición.

Durante la contracción, los filamentos gruesos y delgados individuales no se acortan. En su lugar, los dos discos Z se aproximan cuando los filamentos delgados se deslizan más allá de los filamentos gruesos (**teoría del filamento deslizante** de Huxley), reduciendo eficazmente el ancho de las bandas I y H sin influir en la anchura de la banda A.

FIG. 8.11 Diagrama de un sarcómero y sus componentes. (A) Sarcómero. Las moléculas de miosina están dispuestas de forma antiparalela, de manera que sus cabezas se proyectan desde cada extremo del filamento grueso, y cada filamento grueso está anclado en su posición por cuatro moléculas de titina que se extienden desde el disco Z al centro del filamento grueso en la línea M. Además, cada filamento delgado se fija en su lugar por moléculas de nebulina que se extienden desde el disco Z al extremo distal del filamento delgado. (B) Perfiles transversales del sarcómero en las regiones indicadas. Cada filamento grueso está rodeado equidistalmente por seis filamentos delgados, de modo que siempre hay dos filamentos delgados entre los filamentos gruesos vecinos. (C) Filamentos gruesos y delgados. Cada filamento delgado está formado por dos cadenas de actinas F, y cada actina F se compone de numerosas moléculas de actina G ensambladas de cabeza a pie. Todos los surcos de un filamento delgado están ocupados por proteínas lineales, la tropomiosina, que se colocan de tal manera que bloquean el sitio de unión a la miosina a la actina G. Además, la molécula tripartita troponina está asociada a cada molécula de tropomiosina. Cuando la fracción troponina C de la troponina se une al calcio, el cambio conformacional de la molécula de troponina empuja la tropomiosina más profundamente en el surco, desenmascarando el sitio de unión a la miosina de la actina G y permitiendo que se produzca la contracción muscular. (D) Molécula de miosina. Cada molécula de miosina está formada por dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas. Las cadenas pesadas pueden digerirse por la tripsina generando las meromiosinas ligera y pesada, y cada meromiosina pesada puede ser digerida por la papaína dando lugar a los fragmentos S_1 y S_2.

En una fibra muscular esquelética relajada, los filamentos gruesos no se extienden a lo largo de toda la longitud del sarcómero, ni los filamentos delgados que se proyectan desde los dos discos Z del sarcómero se unen en la línea media. Por tanto, hay regiones en cada sarcómero, a ambos lados de cada disco Z, donde solo hay filamentos delgados. Estas porciones adyacentes de dos sarcómeros sucesivos se corresponden con la banda I que se observa en el microscopio óptico. Por ejemplo, la región de cada sarcómero que abarca toda la longitud de los filamentos gruesos es la banda A y la zona en el centro de la banda A, que está desprovista de filamentos delgados, es la banda H. Como se ha mencionado más arriba, la banda H está dividida en dos por la línea M, que consta de **miomesina, proteína C, creatina cinasa** y otras proteínas aún no bien caracterizadas que interconectan los filamentos gruesos para mantener su disposición.

Durante la contracción, los filamentos gruesos y delgados individuales no se acortan. En su lugar, los dos discos Z se aproximan cuando los filamentos delgados se deslizan más allá de los filamentos gruesos (**teoría del filamento deslizante** de Huxley), reduciendo eficazmente el ancho de las bandas I y H sin influir en la anchura de la banda A.

Cada filamento grueso está rodeado de forma equidistante por seis filamentos delgados. Las secciones transversales a través de la región de solapamiento de los filamentos delgados y gruesos muestran un patrón hexagonal, con un filamento delgado en cada vértice del hexágono y un filamento grueso en el centro (figs. 8.11 y 8.12). Los filamentos gruesos están separados unos de otros por una distancia de 40 a 50 nm, mientras que la distancia entre los filamentos gruesos y delgados es de solo 15 a 20 nm. Cinco proteínas, titina, actinina α, Cap Z, nebulina y tropomodulina, mantienen en gran parte la precisa organización estructural de las miofibrillas.

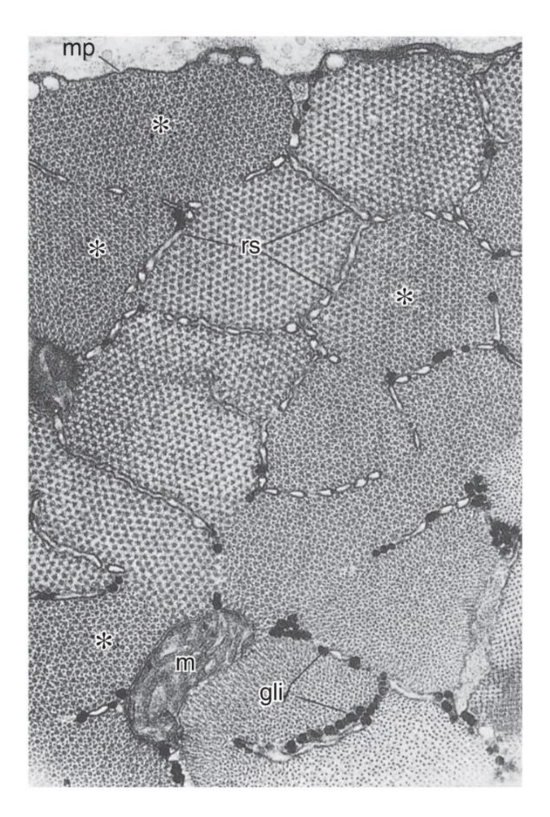


FIG. 8.12 Sección transversal de una fibra del músculo esquelético. Los *asteriscos* representan filamentos gruesos y delgados. gli, glucógeno; *m*, mitocondria; *mp*, membrana plasmática; *rs*, retículo sarcoplasmático. (Por cortesía del Dr. C. Peracchia; tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

Los *filamentos gruesos* se sitúan con precisión dentro del sarcómero con la ayuda de la **titina,** una proteína lineal grande y elástica. Dos moléculas de titina se extienden desde cada mitad de un filamento grueso hasta el disco Z adyacente; por tanto, cuatro moléculas de titina anclan cada filamento grueso entre los dos discos Z de cada sarcómero.

Los *filamentos delgados* se mantienen en su sitio por la **actinina α,** un componente del disco Z que puede unir filamentos delgados en grupos paralelos, así como por una proteína componente del disco Z, conocida como ***Cap Z.*** Esta proteína también impide que se añadan o se eliminen moléculas de actina G (globular) del filamento delgado, manteniendo de este modo su precisa longitud. Además, dos moléculas de una proteína larga, no elástica, la **nebulina,** se sitúan alrededor de toda la longitud de cada filamento delgado, anclándolo aún más en el disco Z, asegurando de este modo que se mantiene la relación espacial de los filamentos delgados. Además, la nebulina actúa como una «regla» que mantiene la longitud exacta del filamento delgado. En esta función colabora la proteína **tropomodulina,** que recubre el extremo negativo del filamento delgado y, de manera similar a Cap Z, evita que se añadan y eliminen moléculas de actina G al filamento delgado (v. fig. 8.11).

En la tabla 8.2 se presentan las proteínas que constituyen los miofilamentos y que los mantienen en la posición correcta dentro de las miofibrillas.

Tabla 8.2

Proteínas asociadas al músculo esquelético

Proteína	Masa molecular (kDa)	Subunidades y su masa molecular	Función
Miosina II	510	Dos cadenas pesadas de 222 kDa cada una; dos pares de cadenas ligeras de 18 y 22 kDa	Proteína principal del filamento grueso; su interacción con la actina hidroliza el ATP y produce contracción
Miomesina	185	Ninguna	Entrecruzamiento de los filamentos gruesos que están uno al lado del otro en la línea M
Titina	2.500	Ninguna	Forma un retículo elástico que ancla los filamentos gruesos a los discos Z
Proteína C	140	Ninguna	Se une a los filamentos gruesos en la línea M
Actina G	42	Ninguna	Se polimeriza para formar filamentos delgados de actina F; la interacción de la actina G con la miosina II ayuda a hidrolizar el ATP, lo que da lugar a la contracción
Tropomiosina	64	Dos cadenas de 32 kDa cada una	Ocupa los surcos de los filamentos delgados
Troponina	78	TnC, 18 kDa	Se une al calcio
		TnT, 30 kDa	Se une a la tropomiosina
		TnI, 30 kDa	Se une a la actina, inhibiendo así la interacción actina-miosina
Actinina α	190	Dos unidades de 95 kDa cada una	Ancla los extremos positivos de los filamentos delgados al disco Z
Nebulina	600	Ninguna	Proteína del disco Z que puede ayudar a la actinina α a anclar los filamentos delgados al disco Z
Cap Z			Forma parte del disco Z y recubre el extremo positivo del filamento delgado
Tropomodulina	43 kDa		Recubre el extremo negativo del filamento delgado

ATP, trifosfato de adenosina.

Filamentos gruesos

Los filamentos gruesos están formados por moléculas de miosina II alineadas de extremo a extremo.

Cada filamento grueso consta de 200 a 300 moléculas de **miosina II.** Cada molécula de miosina II (150 nm de longitud, 2-3 nm de diámetro) se compone de dos **cadenas pesadas** y dos pares de **cadenas ligeras.**

Las *cadenas pesadas* se asemejan a dos palos de golf, cuyas cadenas polipeptídicas con forma de varilla se envuelven una alrededor de la otra en una hélice α. Las cadenas pesadas pueden ser escindidas por la enzima tripsina en:

- **Meromiosina ligera:** la cola en forma de varilla mayormente compuesta por dos cadenas polipeptídicas que también se asemejan a varillas y que se envuelven una alrededor de la otra.
- **Meromiosina pesada:** las dos cabezas globulares con las consiguientes cortas partes proximales de las dos cadenas polipeptídicas con forma de varilla también envueltas una alrededor de la otra.

La meromiosina ligera actúa en el correcto ensamblaje de las moléculas en el filamento grueso bipolar. La meromiosina pesada puede escindirse por la enzima papaína en dos moléculas globulares (**S_1**) y un segmento en forma de varilla, corto y helicoidal (**S_2**; v. fig. 8.11). El subfragmento S_1 se une al **trifosfato de adenosina (ATP)** formando entrecruzamiento de los miofilamentos gruesos con los delgados.

Las *cadenas ligeras* (que no deben confundirse con la meromiosina ligera) son de dos tipos y cada una de ellas se asocia con cada subfragmento S_1 de la molécula de miosina II. Por tanto, para cada cadena pesada hay dos cadenas ligeras. Así, ***una molécula de miosina II se compone de dos cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras.***

Las moléculas de miosina II están estrechamente agrupadas y alineadas paralelamente, pero de forma escalonada, espaciadas a intervalos regulares, y se disponen cabeza con cola, de modo que la parte media de cada filamento grueso se compone únicamente de las regiones de cola *(meromiosina ligera),* mientras que los dos extremos poseen tanto las cabezas como las colas *(meromiosina pesada).* La orientación espacial de las moléculas de miosina II permite que la porción de meromiosina pesada se proyecte desde el filamento grueso en un ángulo de 60° con respecto a la meromiosina pesada contigua, de tal forma que las regiones de la cabeza se corresponden siempre con los filamentos delgados (recuérdese que cada filamento grueso está rodeado equidistantemente de seis filamentos delgados).

Parece que cada molécula de miosina II tiene dos regiones flexibles, una en la unión de la meromiosina pesada con la meromiosina ligera y la otra en la unión de los subfragmentos S_1 y S_2. La región flexible entre las meromiosinas pesada y ligera permite que cada molécula de miosina II entre en contacto con el filamento delgado, formando un puente transversal entre ella y el filamento de actina. Como se analiza más adelante, la región flexible entre los subfragmentos S_1 y S_2 permite que la molécula de miosina II arrastre el filamento delgado, de forma incremental, hacia la parte media del sarcómero.

Filamentos delgados

Los filamentos delgados están formados por dos cadenas de filamentos de actina F envueltas una alrededor de la otra en asociación con la tropomiosina y la troponina.

El componente principal de cada filamento delgado es la **actina F,** un polímero de unidades globulares de **actina G,** envueltas una en la otra en una hélice ajustada (periodicidad de 36 nm) como dos hileras de perlas (v. fig. 8.11). Todas las moléculas de actina G están polimerizadas en la misma orientación espacial, confiriendo una polaridad distinta al filamento.

El **extremo positivo** de cada filamento se une al disco Z mediante actinina α; el **extremo negativo** se extiende hacia el centro del sarcómero. Los extremos positivo y negativo del filamento de actina están recubiertos; el extremo positivo está recubierto por Cap Z, mientras que el extremo negativo está recubierto por **tropomodulina.** Estas dos cubiertas impiden en gran medida que se añadan monómeros de actina G a los filamentos de actina F o se eliminen de él, lo cual permite que se mantenga su longitud constante. Además, cada molécula de actina G de la cadena de actina F posee un **sitio activo,** donde se une la región de la cabeza (subfragmento S_1) de la miosina II.

A todo lo largo de la hélice de doble cadena de la actina F hay dos surcos poco profundos. Las **moléculas de tropomiosina** en forma de lápiz, de unos 40 nm de longitud, se polimerizan para formar filamentos cabeza con cola que ocupan los surcos poco profundos de la hélice de actina de doble cadena. La tropomiosina unida oculta los sitios activos en las moléculas de actina al superponerse parcialmente con ellos.

Aproximadamente de entre 25 a 30 nm desde el inicio de cada molécula de tropomiosina hay una sola **molécula de troponina**, la cual está compuesta por tres polipéptidos globulares: la **TnT** que une toda la molécula de troponina a la tropomiosina; la **TnC** que tiene gran afinidad por el calcio, y la **TnI** que se une a la actina e impide la interacción entre esta y la miosina II. La unión del calcio por la **TnC** produce un cambio de configuración en la tropomiosina, liberando los sitios activos del filamento de actina previamente bloqueados para que las moléculas de miosina II pueden plegarse y formar los puentes transversales y de este modo las fracciones S_1 (cabezas de miosina) pueden unirse al sitio activo de la molécula de actina (v. apartado siguiente).

Contracción y relajación muscular

La contracción muscular obedece la ley del todo o nada, y acto seguido se produce la relajación muscular.

La contracción reduce eficazmente la longitud de la fibra muscular en reposo en una cantidad que es igual a la suma de todos los acortamientos que se producen en todos los sarcómeros de esa célula muscular en particular. El proceso de contracción, generalmente provocado por **impulsos neuronales,** obedece la **ley del todo o nada,** según la cual una fibra muscular se contrae o no como resultado de la estimulación. El estímulo se transfiere en la **unión neuromuscular (sinapsis).**

La fuerza de contracción de un músculo anatómicamente grande, como el bíceps, está en función del número de células musculares que se contraen. Según las experiencias anteriores, el cerebro determina el número de células musculares que tienen que contraerse para levantar un objeto en particular. Por ejemplo, si se va a coger un vaso de agua se contraerán muchas menos fibras musculares que si se va a levantar un bidón de 20 l.

La siguiente secuencia de acontecimientos da lugar a la contracción muscular después de la despolarización del sarcolema:

1. Un impulso, generado a lo largo del sarcolema, se transmite al interior de la fibra a través de los túbulos T. La membrana de los túbulos T posee **receptores de dihidropiridina (DHP) dependientes de voltaje,** alterando su conformación. Puesto que estos receptores de DHP están en contacto con los **canales liberadores de Ca^{2+} (receptores de rianodina)** de las cisternas terminales del retículo sarcoplasmático, el cambio conformacional hace que los canales se abran.
2. Los iones calcio salen de las cisternas terminales por la apertura de los **canales liberadores de calcio,** penetran en el citosol y se unen a la subunidad TnC de la troponina, cambiando su conformación.
3. El cambio conformacional de la troponina desplaza la tropomiosina más profundamente en el surco del filamento delgado, desenmascarando el sitio activo (sitio de unión de la miosina) de la actina.
4. Se hidroliza el ATP unido al subfragmento S_1 de la miosina II, pero tanto el difosfato de adenosina (ADP) como el fosfato inorgánico (P_i) permanecen unidos al subfragmento S_1, que gira para que el complejo pueda unirse al sitio activo de la actina (fig. 8.13).
5. El fosfato inorgánico se libera causando mayor fuerza de unión entre la actina y la miosina II y al mismo tiempo un cambio conformacional del subfragmento S_1.
6. El ADP también se libera del subfragmento S_1 de la miosina II y el filamento delgado es arrastrado hacia el centro del sarcómero («golpe de fuerza»). Cada golpe de fuerza mueve el filamento delgado una distancia de aproximadamente 5 nm hacia el centro del sarcómero.
7. La unión de nueva molécula de ATP al subfragmento S_1 da lugar a la liberación de la unión entre la actina y la miosina II.

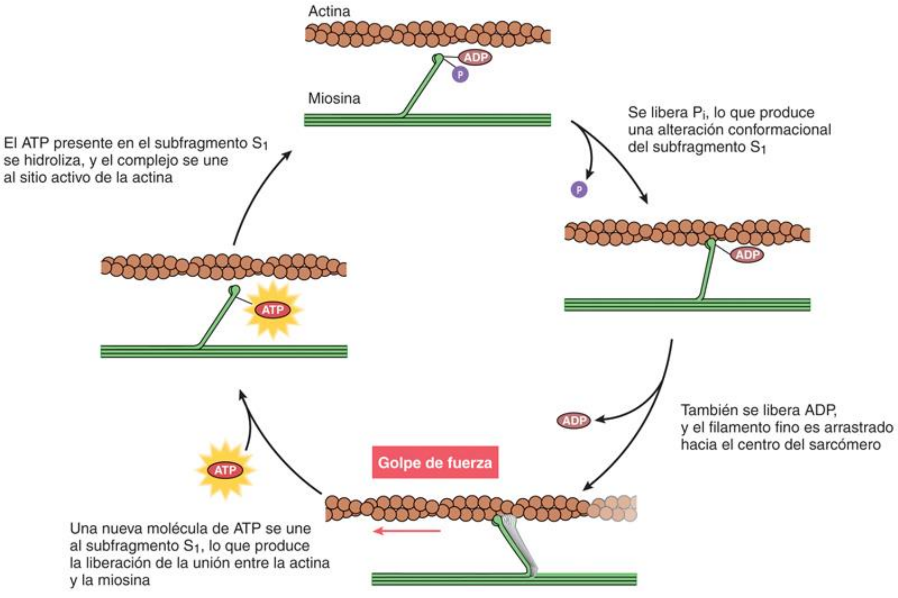


FIG. 8.13 Diagrama de la función del trifosfato de adenosina (ATP) en la contracción muscular. *ADP,* difosfato de adenosina; *P y P_i,* fosfato inorgánico; *subfragmento S_1,* fragmento de miosina. (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishing; 1994.)

Los ciclos de unión y liberación se repiten unas 200 veces para que la contracción se complete. Cada ciclo requiere ATP para la conversión de la energía química en movimiento.

Correlaciones clínicas

Poco después de la muerte, las articulaciones se vuelven inmóviles. Esta rigidez se conoce como ***rigor mortis;*** dependiendo de la temperatura ambiente, puede durar hasta 3 días. Puesto que las células muertas no son capaces de fabricar ATP, no se puede producir la disociación de los filamentos gruesos y los delgados, y las cabezas de miosina permanecen unidas al sitio activo de la molécula de actina hasta que el músculo comienza a descomponerse. El momento de la muerte puede estimarse por el estado del *rigor mortis,* cuando se relaciona con un registro de las fluctuaciones de la temperatura ambiente. Los músculos faciales son los primeros en someterse al *rigor mortis* y es máximo 12-24 h después de la muerte.

Mientras la concentración de calcio citosólico es lo suficientemente alta, los filamentos de actina permanecen en estado activo y los ciclos de contracción continúan. Sin embargo, cuando los impulsos estimulantes cesan, se produce la relajación muscular, que implica una inversión de los pasos que llevaron a la contracción.

En primer lugar, las **bombas de calcio** de la membrana del retículo sarcoplasmático dirigen activamente los iones Ca^{2+} de nuevo a las cisternas terminales, donde los iones se unen por la proteína **calsecuestrina.** Esto reduce la concentración de Ca^{2+} en el citosol, provocando que la TnC pierda su unión con el Ca^{2+} y recupere su conformación original, lo que permite que la tropomiosina ocupe su posición original en el surco del filamento delgado y, de nuevo, enmascare el sitio activo de la molécula de actina, lo que impide la interacción entre la actina y la miosina II.

FUENTES DE ENERGÍA PARA LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

Las fuentes de energía para la contracción muscular son el sistema de energía fosfágeno, la glicólisis y el sistema de energía aeróbico.

El proceso de contracción muscular requiere una gran cantidad de energía. Por lo tanto, las células del músculo esquelético mantienen una alta concentración de ATP y de **fosfato de creatina** (o **fosfocreatina**). Dado que el ATP y el fosfato de creatina contienen enlaces fosfato de alta energía, constituyen el **sistema energético de fosfágeno,** el cual puede proporcionar suficiente energía para aproximadamente 9 s de actividad muscular máxima (3 s el ATP y 6 s el fosfato de creatina).

La descomposición del glucógeno en glucosa y el posterior metabolismo anaeróbico de la glucosa **(glicólisis),** que genera la formación y acumulación de ácido láctico, pueden proporcionar más energía. Esto se conoce como ***sistema energético de glucógeno-ácido láctico.*** Este sistema proporciona alrededor de 90 a 100 s de energía para una actividad muscular casi máxima.

El tercer sistema, conocido como ***sistema energético aeróbico,*** utiliza fuentes normales para la fabricación de ATP. No es compatible con la actividad muscular máxima, pero puede mantener la actividad muscular normal indefinidamente si el consumo dietético de nutrientes se mantiene en el tiempo.

Los tres sistemas metabólicos se utilizan para aportar la energía que necesita el músculo esquelético según su actividad. Entre los estallidos de la contracción muscular, el ADP generado vuelve a fosforilarse por dos medios: 1) la **glicólisis,** que da lugar a la acumulación de ácido láctico, y 2) la transferencia de fosfato de alta energía a partir del fosfato de creatina (sistema fosfágeno) catalizada por la **fosfocreatina cinasa.** Sin embargo, durante la actividad muscular prolongada, pero normal, se utiliza el sistema aeróbico para producir energía.

Correlaciones clínicas

El regulador nodal **receptor y coactivador 1α activado por el proliferador de peroxisomas** *(***PCG-1α,** *peroxisome proliferator-activated receptor y coactivator 1α)* es un conocido regulador no solo por su participación en la autorreplicación mitocondrial y el aprovechamiento energético, sino también de la actividad de varios factores de transcripción. La expresión del PCG-1α aumenta en el músculo esquelético después del ejercicio, lo cual potencia el estado de ánimo y alivia la depresión relacionada con el estrés. Los estudios han demostrado que la expresión del PCG-1α aumenta la concentración de **quinurenina aminotransferasa** dentro de las células del músculo esquelético. Esta enzima convierte la quinurenina en su forma ácida, el **ácido quinurénico.** Cuando la quinurenina se libera de las células del músculo esquelético, entra en el torrente sanguíneo y puede atravesar la barrera hematoencefálica. Se ha observado que las concentraciones elevadas de quinurenina en el cerebro se asocian a la depresión. Sin embargo, el ácido quinurénico no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, después del ejercicio, las concentraciones de quinurenina en el cerebro disminuyen. La diabetes y la obesidad también causan depresión. En ratones tanto diabéticos como obesos hay una disminución de los niveles de PCG-1α en las células del músculo esquelético, lo que indica que este regulador nodal puede tener una función importante en el alivio de la depresión.

Uniones miotendinosas

La unión de la célula muscular con el tendón del músculo se conoce como unión miotendinosa. Es aquí donde la célula del músculo esquelético se vuelve cónica y muy estriada, y las fibras de colágeno del tendón penetran profundamente en estos repliegues y más probablemente se continúan con las fibras reticulares del endomisio. Dentro de la célula, los miofilamentos están anclados a la cara interna del sarcolema de forma que la fuerza de contracción se transmite directamente a las fibras de colágeno del tendón.

Inervación del músculo esquelético

Las células del músculo esquelético y la única neurona motora que las inerva constituyen una unidad motora.

Cada músculo esquelético recibe inervación **motora**, **sensitiva** y **autónoma.** La función del nervio motor es provocar la contracción, las fibras sensitivas llegan a los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi (v. apartado sobre los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi en este capítulo) y las fibras autónomas regulan los elementos vasculares del músculo esquelético. La especificidad de la inervación motora depende del músculo inervado. Si la función del músculo es de alta precisión, como en algunos músculos del ojo, una sola neurona motora puede ser responsable de tan solo 5 a 10 células musculares esqueléticas, mientras que un músculo situado en la pared abdominal puede tener hasta 1.000 fibras musculares bajo el control de una sola neurona motora. Cada neurona motora y las fibras musculares que controla forman una **unidad motora.** Las fibras musculares de una *única* unidad motora se contraen al unísono y siguen la **ley del todo o nada** de la contracción muscular.

Transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular

La transmisión del impulso eléctrico de la neurona motora a la fibra del músculo esquelético se produce en la unión neuromuscular.

Las fibras motoras son **axones mielinizados** de las **neuronas motoras α** que entran en los compartimentos de tejido conjuntivo del músculo. El axón se ramifica y más adelante pierde su vaina de mielina (pero no sus células de Schwann). El terminal de cada ramificación se dilata y recubre la membrana plasmática de las células musculares esqueléticas individuales. Cada una de estas uniones musculonerviosas, conocidas como ***unión neuromuscular*** **(unión mioneural)** está formada por un terminal del axón, una hendidura sináptica y la membrana modificada de la célula muscular que se denomina específicamente ***membrana postsináptica*** o ***placa terminal motora*** (figs. 8.14 a 8.17).

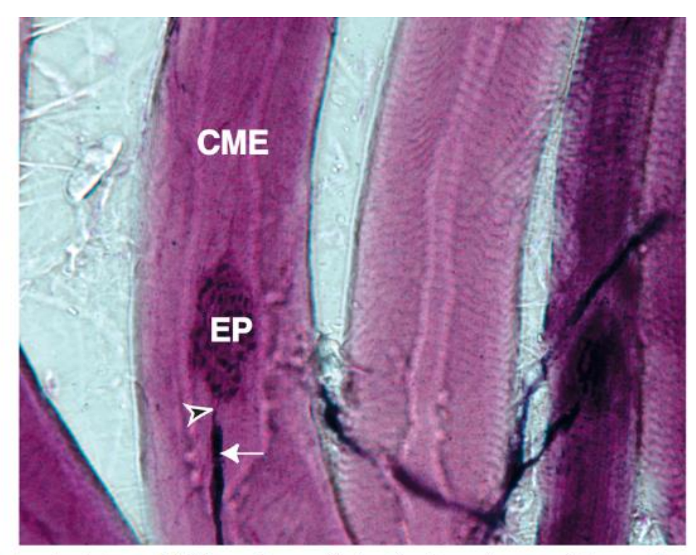


FIG. 8.14 Imagen a gran aumento de un terminal axonal (EP) formando una unión, la unión mioneural, con una célula muscular esquelética (CME). Obsérvese que el axón está mielinizado *(flecha)* pero pierde la mielina *(punta de flecha)* inmediatamente antes de la placa terminal *(terminal axónico)* (×540).

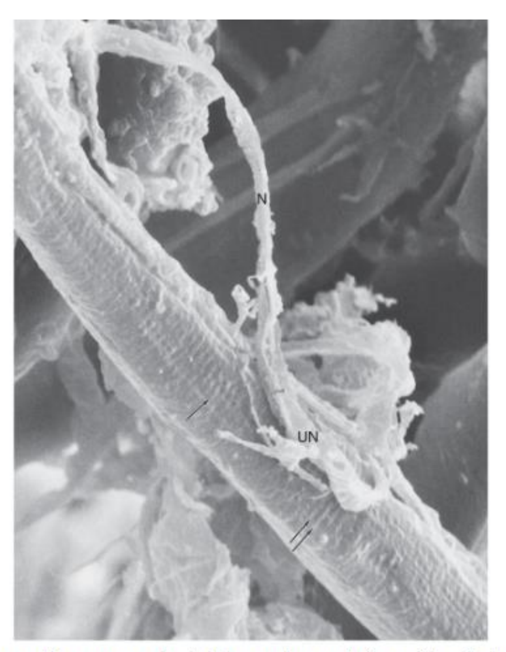


FIG. 8.15 Micrografía electrónica de barrido de una unión neuromuscular de la lengua de un gato (×2.315). Las *flechas* indican las estrías. *N*, fibra nerviosa; *UN*, unión neuromuscular. (Por cortesía del Dr. L. Litke.)



FIG. 8.16 Micrografía electrónica de una unión neuromuscular de un ratón. (Tomado de Feczko D, Klueber KM. Cytoarchitecture of muscle in a genetic model of murine diabetes. *Am J Anat.* 1988;182:224-240. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

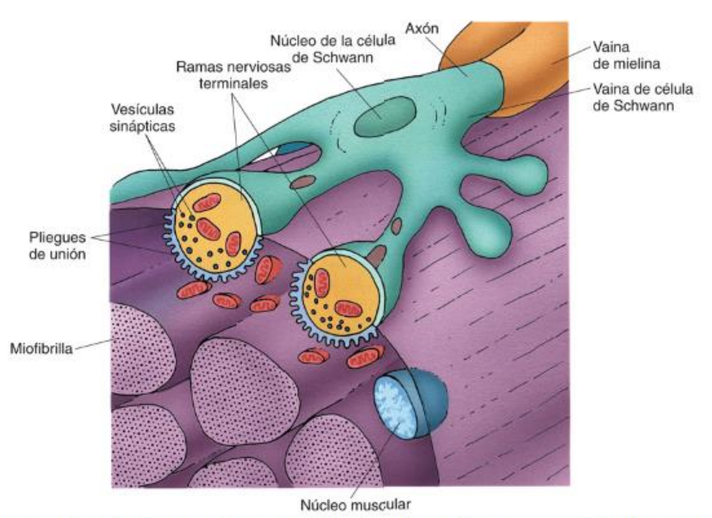


FIG. 8.17 Esquema de la unión neuromuscular. Obsérvese que la vaina de mielina *(amarillo)* se interrumpe cuando el axón se ramifica sobre la fibra muscular esquelética, pero la vaina de células de Schwann *(verde)* sigue aislando la fibra nerviosa. Las ramas nerviosas terminales se expanden para formar los terminales del axón que recubren las placas motoras finales de las fibras musculares individuales.

El **sarcolema en la membrana postsináptica** está modificado y forma una estructura de apariencia plegada y hundida conocida como ***hendidura sináptica primaria,*** ocupada por el **terminal del axón.** En las hendiduras sinápticas primarias se abren numerosas invaginaciones tubulares conocidas como ***pliegues de unión*** **(hendiduras sinápticas secundarias),** una modificación añadida del sarcolema. Tanto la hendidura sináptica primaria como los pliegues de unión están revestidos por una **lámina externa** tipo lámina basal, sintetizada por la célula del músculo esquelético. El sarcoplasma en las proximidades de la hendidura sináptica secundaria es rico en glucógeno, núcleos, ribosomas y mitocondrias.

El **terminal del axón** está cubierto por las células de Schwann en toda su superficie excepto en su **membrana presináptica,** la superficie orientada hacia la membrana postsináptica. Contiene mitocondrias, REL y hasta 300.000 **vesículas sinápticas** (cada una de 40-50 nm de diámetro), que contienen el neurotransmisor **acetilcolina.** La función de la unión neuromuscular es transmitir un estímulo desde la fibra nerviosa hasta la célula muscular.

La transmisión de un estímulo nervioso a través de una hendidura sináptica implica la siguiente secuencia de acontecimientos (fig. 8.18):

1. Cuando un potencial de acción se propaga a lo largo del axón y llega al terminal del axón, despolariza la membrana y abre los **canales del calcio dependientes de voltaje** que se encuentran en las proximidades de unas estructuras dispuestas linealmente conocidas como ***barras densas.***
2. Por cada impulso nervioso, la afluencia de iones calcio en el terminal del axón da lugar a la fusión de unas 120 vesículas sinápticas con la membrana del terminal del axón **(membrana presináptica)** a lo largo de regiones específicas de la membrana presináptica, conocidas como ***zonas activas,*** adyacentes a las barras densas. La fusión de las vesículas con la membrana presináptica va seguida de exocitosis de un ***quanto*** (equivalente a 10.000-20.000 moléculas) del neurotransmisor **acetilcolina** (junto con proteoglicanos y ATP) hacia la hendidura sináptica primaria.

3. La acetilcolina difunde entonces a través de la hendidura sináptica y se une a los **receptores de acetilcolina** localizados en la membrana de la célula muscular (**membrana postsináptica).** Estos receptores, que se encuentran en las proximidades de las zonas activas presinápticas, son **canales de sodio dependientes del neurotransmisor,** los cuales se abren en respuesta a la unión de la acetilcolina. El flujo de iones de sodio resultante produce la **despolarización** de la membrana de la célula muscular y la creación de un **potencial de acción** en el sarcolema (v. cap. 9).
4. El impulso generado se propaga rápidamente a través de la fibra muscular por el sistema de túbulos T (v. apartado anterior sobre la contracción y la relajación muscular) e inicia la contracción muscular.

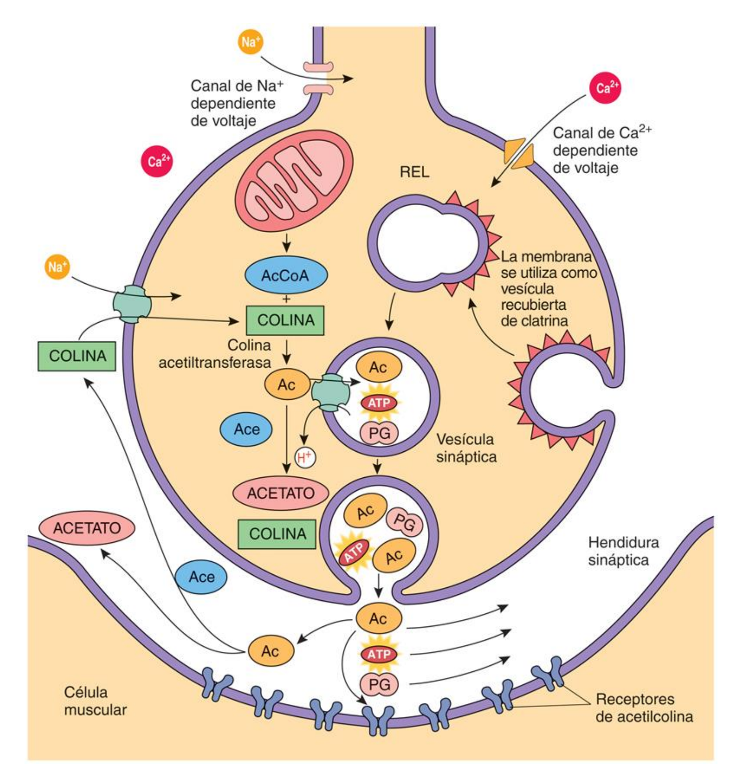


FIG. 8.18 Esquema de los procesos que se producen en la unión neuromuscular durante la liberación de acetilcolina. *Ac,* acetilcolina; *AcCoA,* acetil-CoA; *Ace,* acetilcolinesterasa; ATP, trifosfato de adenosina; *Ca²⁺,* iones calcio; *H⁺,* iones hidrógeno; *Na⁺,* iones sodio; *PG,* proteoglicanos; *REL,* retículo endoplasmático liso.
(Modificado de Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. 4th ed. East Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1989.)

Para evitar que un único estímulo provoque múltiples respuestas, la **acetilcolinesterasa,** una enzima situada en la lámina basal externa que recubre las hendiduras sinápticas primarias y secundarias, degrada la acetilcolina en **acetato** y **colina,** permitiendo que se restablezca el **potencial de reposo.** La degradación es tan rápida que toda la acetilcolina liberada se escinde en unos pocos cientos de milisegundos.

La colina es transportada otra vez al terminal del axón por una **proteína simporte cotransportadora de sodio-colina** impulsada por el gradiente de concentración del sodio. Dentro del terminal del axón se sintetiza acetilcolina a partir de acetato (que se produce en las mitocondrias) y la colina reciclada, una reacción catalizada por la **colinacetiltransferasa.** La acetilcolina que se ha formado se transporta a las vesículas sinápticas recién formadas a través de un sistema antiporte impulsado por un gradiente de concentración de protones.

Además de la colina, también se recicla la membrana de la vesícula sináptica para conservar la superficie de la membrana presináptica, lo que se consigue mediante la formación de **vesículas endocíticas recubiertas de clatrina,** que se convierten en las vesículas sinápticas recién formadas.

Correlaciones clínicas

La **miastenia grave** es una enfermedad autoinmunitaria en la que autoanticuerpos se unen a los receptores de acetilcolina, bloqueando su disponibilidad para la acetilcolina. Los receptores inactivados son endocitados y sustituidos por nuevos receptores, que también son inactivados por los autoanticuerpos. Por tanto, se reduce el número de lugares para iniciar la despolarización del músculo y los músculos esqueléticos (incluido el diafragma) se van debilitando gradualmente. Algunas **neurotoxinas,** como la bungarotoxina de algunas serpientes venenosas, también se unen a los receptores de acetilcolina y causan parálisis y muerte por parálisis respiratoria.

Generalmente, el **botulismo** está causado por la ingestión de alimentos enlatados mal conservados. La toxina, producida por el microorganismo *Clostridium botulinum,* interfiere en la liberación de acetilcolina, lo que produce parálisis muscular y, si no se trata, la muerte.

Cuando la **toxina botulínica de tipo A** se inyecta en determinados músculos, inhibe su contracción. Con fines estéticos suele inyectarse toxina botulínica en los músculos prócer y corrugador, lo que disminuye las líneas de expresión que produce la contracción de los músculos faciales y, al erradicar las «arrugas», hace que la cara parezca más lisa y joven. Es interesante observar que en 2012 se pusieron casi 6 millones de inyecciones de toxina botulínica en EE. UU. con fines estéticos. El efecto de las inyecciones tiene una duración menor de 3 meses, y muchos pacientes repiten el proceso dos o tres veces al año. No parece que tenga ningún efecto adverso grave, aunque, si se inyecta en los músculos equivocados, la ptosis (caída) de los párpados puede persistir durante varios meses. En ocasiones, se presentan cefaleas, síntomas parecidos a los del resfriado, náuseas y debilidad muscular, dolor e inflamación en la zona de la inyección hasta durante 4 meses.

Husos musculares y órganos tendinosos de Golgi

Los husos musculares y los órganos tendinosos de Golgi son receptores sensitivos que controlan la contracción muscular.

El control neural de la función muscular no solo requiere la capacidad de inducir o inhibir la contracción del músculo, sino también la capacidad de controlar su estado funcional y la del tendón durante la actividad muscular. Este seguimiento se lleva a cabo por dos tipos de receptores sensitivos: los **husos musculares,** que proporcionan información sobre los cambios de la longitud del músculo, así como la velocidad con que se modifica esta longitud, y los **órganos tendinosos de Golgi,** que controlan la tensión, así como la velocidad a la que se está produciendo esta tensión durante el movimiento.

Generalmente, la información de estas dos estructuras sensitivas se procesa a niveles inconscientes, dentro de la médula espinal. Sin embargo, la información también alcanza el cerebelo e incluso la corteza cerebral, por lo que una persona puede detectar la posición del músculo.

Husos musculares

Los husos musculares controlan continuamente la longitud y los cambios de longitud del músculo.

Cuando un músculo se estira, normalmente se somete a una contracción refleja, conocida como **reflejo de estiramiento.** Esta respuesta propioceptiva es iniciada por el **huso muscular,** un receptor sensitivo encapsulado situado entre y en paralelo con las células musculares (fig. 8.19). Cada huso muscular contiene de 8 a 10 células musculares esqueléticas modificadas llamadas ***fibras intrafusales*** y está rodeado por el **espacio periaxial** que contiene líquido, que a su vez está rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo que se continúa con las fibras de colágeno del perimisio y el endomisio. Las fibras del músculo esquelético que rodean los husos musculares no presentan rasgos destacables y se denominan ***fibras extrafusales.***

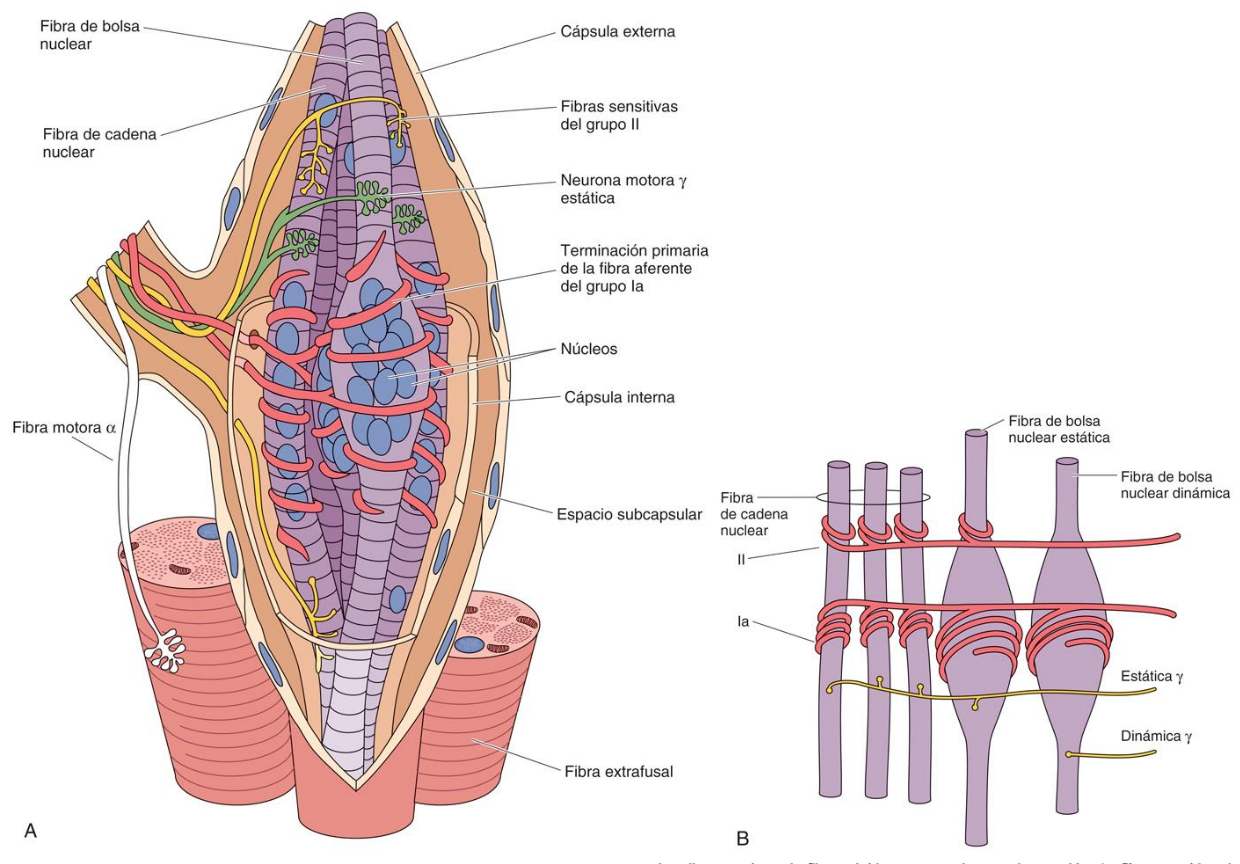


FIG. 8.19 (A) Diagrama esquemático de un huso muscular. (B) Detalle de los diversos tipos de fibras del huso muscular y su inervación. *Ia,* fibra sensitiva del grupo Ia; *II,* fibra sensitiva del grupo II. (A, modificado de Krstic RV. *Die Gewebe des Menschen und der Saugertiere.* Berlin: Springer-Verlag; 1978. B, modificado de Hulliger M. The mammalian muscle spindle and its central control. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1984;101:1-110.)

Las fibras intrafusales son de dos tipos: **fibras de bolsa nuclear** y **fibras de cadena nuclear**, más numerosas y finas. Además, hay dos categorías de fibras de bolsa nuclear: **estáticas** y **dinámicas.** Los núcleos de ambos tipos de fibras ocupan el centro de las células y sus miofibrillas están situadas a cada lado de la región nuclear, lo que limita la contracción de las regiones polares de estas células en forma de huso. Las regiones centrales de las fibras intrafusales no se contraen. En las fibras de bolsa nuclear los núcleos están agrupados, mientras que en las fibras de cadena nuclear están alineados en una sola fila.

Dentro de cada huso muscular hay una única fibra nerviosa sensitiva, mielinizada y grande **(grupo Ia)** que se envuelve en espiral alrededor de las regiones nucleares de cada uno de los tres tipos de fibras intrafusales y forma las **terminaciones sensitivas primarias** (también conocidas como terminaciones sensitivas ***dinámicas*** y ***Ia***). Además, las **terminaciones nerviosas sensitivas secundarias** (también conocidas como terminaciones nerviosas sensitivas ***estáticas*** y ***II***) están formadas por fibras nerviosas del **grupo II,** que se envuelven alrededor de cada fibra de cadena nuclear, así como alrededor de las fibras de bolsa nuclear estáticas (v. fig. 8.19B).

Las regiones contráctiles de las fibras intrafusales reciben dos tipos de neuronas motoras γ. Las fibras de bolsa nuclear dinámicas están inervadas por una **neurona motora γ dinámica,** mientras que todas las fibras de cadena nuclear, así como todas las fibras de bolsa nuclear estáticas, están inervadas por una **neurona motora γ estática** (v. fig. 8.19B).

Las fibras extrafusales reciben sus fibras nerviosas, que son los grandes axones de conducción rápida de las **neuronas eferentes α (neuronas motoras).**

A medida que un músculo se estira, también se estiran las fibras musculares intrafusales de su huso muscular, lo que hace que las fibras nerviosas sensitivas primarias (grupo Ia, dinámicas) y secundarias (grupo II, estáticas) inicien un potencial de acción. Al aumentar el estiramiento, estas fibras nerviosas aumentan la frecuencia de sus impulsos. Tanto las fibras del grupo Ia como las del grupo II responden al estiramiento del músculo de manera *constante* **(respuesta estática).** Sin embargo, solo las fibras del grupo Ia lo hacen de forma *variable* **(respuesta fásica),** aportando información sobre la rapidez del movimiento y anticipando el estiramiento del músculo.

El impulso de las neuronas motoras γ hace que las regiones polares de las fibras intrafusales se contraigan. Cuando esto ocurre, las regiones no contráctiles de las fibras intrafusales se estiran desde ambas direcciones, lo que da lugar a la activación de las terminaciones nerviosas sensitivas primarias y secundarias. La modulación de la actividad de las neuronas motoras γ sensibiliza el huso muscular para que pueda reaccionar incluso a un pequeño estiramiento muscular y lo hace de la siguiente forma:

- La estimulación de las neuronas motoras γ dinámicas prepara las terminaciones nerviosas dinámicas pero no las estáticas (ya que sus impulsos nerviosos no provocan la contracción de las fibras de bolsa nuclear estáticas).
- La estimulación de las neuronas motoras γ estáticas aumenta la respuesta continua y estable de las fibras sensitivas de los grupos Ia y II (ya que ambas forman terminaciones nerviosas sensitivas en las fibras intrafusales de bolsa nuclear estáticas y en todas las fibras intrafusales de cadena nuclear). Sin embargo, la respuesta de la fibra sensitiva dinámica disminuye (porque las neuronas motoras γ estáticas no inervan las fibras de bolsa nuclear dinámicas).

Por tanto, la modulación de la actividad de las neuronas motoras γ da al sistema nervioso la capacidad de ajustar la sensibilidad del huso muscular.

Correlaciones clínicas

El arco **reflejo simple,** como el reflejo rotuliano, es un ejemplo de la función de los husos musculares. Al golpear ligeramente el tendón rotuliano se produce un estiramiento repentino del músculo (y de los husos musculares). Se estimulan las terminaciones nerviosas primarias y secundarias, el estímulo se transmite a las **neuronas motoras α de la médula espinal y se produce la contracción muscular.** Por tanto, cuando un músculo se estira demasiado o durante demasiado tiempo, el huso muscular reacciona estimulando la contracción muscular para oponerse al estiramiento.

Órganos tendinosos de Golgi (husos neurotendinosos)

Los órganos tendinosos de Golgi (husos neurotendinosos) controlan la intensidad de la contracción muscular.

Los **órganos tendinosos de Golgi,** también llamados **husos neurotendinosos,** son estructuras cilíndricas de aproximadamente 1 mm de longitud y 0,1 mm de diámetro. Se encuentran en la unión de un músculo con su tendón y se sitúan en serie con las fibras musculares. Están formados por **fibras onduladas de colágeno** y la continuación de un único **axón de tipo Ib** amielínico que se ramifica en terminaciones nerviosas libres entre los intersticios de las fibras de colágeno. La contracción muscular somete a las fibras de colágeno del tendón a fuerzas de tracción, estirándolas, con la consiguiente compresión y la descarga de las terminaciones nerviosas. La frecuencia de la descarga es proporcional a la tensión que actúa sobre el tendón.

La fuerte contracción de un músculo puede generar una gran fuerza que no solo puede dañar al músculo sino también al tendón y al hueso al que está unido. Los **órganos tendinosos de Golgi** proporcionan una retroalimentación inhibidora a las **neuronas eferentes α (neuronas motoras)** del músculo, relajándolo del tendón en contracción y protegiendo a los tres elementos. Por tanto, los órganos tendinosos de Golgi controlan la fuerza de la contracción muscular, mientras que los husos musculares controlan el estiramiento del músculo en el que se encuentran. Estos dos órganos sensitivos actúan coordinadamente para integrar los sistemas reflejos espinales.

Correlaciones clínicas

La capacidad para tocarse la nariz en la oscuridad se debe a las actividades integradas de los husos musculares y, posiblemente, de los órganos tendinosos de Golgi. Estas estructuras no solo retroalimentan información sobre la cantidad de tensión que actúa sobre el músculo y el tendón, sino que también aportan información al cerebelo y al córtex cerebral sobre la posición del cuerpo en el espacio tridimensional. Esta capacidad se conoce como propiocepción.

Músculo cardíaco

El músculo cardíaco es músculo estriado no voluntario que se limita al corazón y a las partes proximales de las venas pulmonares.

El **músculo cardíaco (músculo del corazón),** un músculo estriado involuntario, se localiza solamente en el corazón y en la porción de las venas pulmonares en su unión al corazón. Procede del mesénquima esplácnico, el **manto mioepicárdico,** cuyas células dan lugar al epicardio y al **miocardio.**

El miocardio adulto consiste en una red anastomosada de células musculares cardíacas ramificadas dispuestas en capas **(láminas).** Las láminas están separadas unas de otras por laminillas delgadas de tejido conjuntivo que contienen los vasos sanguíneos, los nervios y el sistema de conducción del corazón. Los capilares derivados de estos vasos invaden el tejido conjuntivo intercelular, formando una red densa y rica de lechos capilares que rodean cada célula del músculo cardíaco, lo que explica la capacidad de estas células para utilizar la respiración aeróbica representando casi el 90% de su aporte energético.

El músculo cardíaco se diferencia de los músculos esquelético y liso en que posee una **ritmicidad intrínseca** y la capacidad para **contraerse de forma espontánea.** Un sistema de células musculares cardíacas modificadas se ha adaptado para garantizar la coordinación de sus actividades contráctiles. Este sistema especializado, así como la inervación autónoma asociada, se analizan en el capítulo 11.

Correlaciones clínicas

La **amiloidosis cardíaca** es una enfermedad específica en la que una **proteína amiloide,** insoluble y no ramificada, forma masas y agregados causando la expansión del espacio extracelular entre las células del músculo cardíaco. Aunque existen varias proteínas amiloides, la mayor parte de las implicadas en la amiloidosis cardíaca se originan a partir de las cadenas ligeras de los anticuerpos y de la transtiretina (TTR). La TTR es una proteína transportadora que lleva tiroxina (la hormona tiroidea T_4) y retinol (vitamina A). Hay tres tipos de amiloidosis cardíaca dependiendo del tipo de proteínas amiloides presentes: la de cadena ligera, la familiar y la senil. La que se ha estudiado más es la **amiloidosis cardíaca de cadena ligera,** en la que la proteína amiloide procede de las cadenas ligeras lambda de las inmunoglobulinas y que es producida en grandes cantidades por clones de células plasmáticas defectuosas. Este cuadro comienza relativamente tarde, alrededor de los 60 años de edad, y afecta más a varones que a mujeres. A medida que estas proteínas mal plegadas van acumulándose en el espacio extracelular, aumentan el tamaño de regiones cardíacas e interfieren en la función cardíaca. El pronóstico no es especialmente malo si se detecta rápidamente, si se instauran las medidas terapéuticas apropiadas y si el tratamiento es capaz de reducir el número de clones de células plasmáticas defectuosas. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el paciente fallece de una insuficiencia cardíaca. La **amiloidosis cardíaca familiar** se debe a mutaciones en el gen TTR, si bien pueden estar implicadas otras proteínas. La **amiloidosis cardíaca** senil también parece deberse a una mutación en el gen TTR, pero se acompaña de un síndrome del túnel carpiano en varones de 70 años o más.

Células del músculo cardíaco

Aunque la longitud en reposo de las células musculares cardíacas varía, tienen como promedio 15 µm de diámetro y 80 µm de longitud. Cada célula posee un solo núcleo grande, ovalado, situado en el centro, aunque en ocasiones tienen dos núcleos (figs. 8.20 a 8.23).

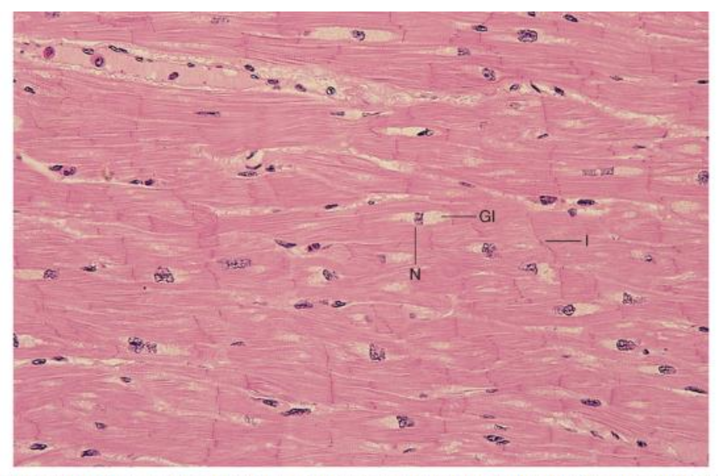


FIG. 8.20 Sección longitudinal de células musculares cardíacas en la que se aprecian sus patrones de ramificación característicos y los depósitos de glucógeno (Gl). La ramificación de las fibras musculares cardíacas, la localización central de los núcleos (N) y la presencia de discos intercalares (I) son rasgos identificativos del músculo cardíaco (×270).



FIG. 8.21 Micrografía de una sección longitudinal del músculo cardíaco. Obsérvense el núcleo (N) y la presencia de discos intercalares (D), regiones donde las células del músculo cardíaco forman desmosomas, fascias adherentes y conexiones comunicantes entre sí (×540).

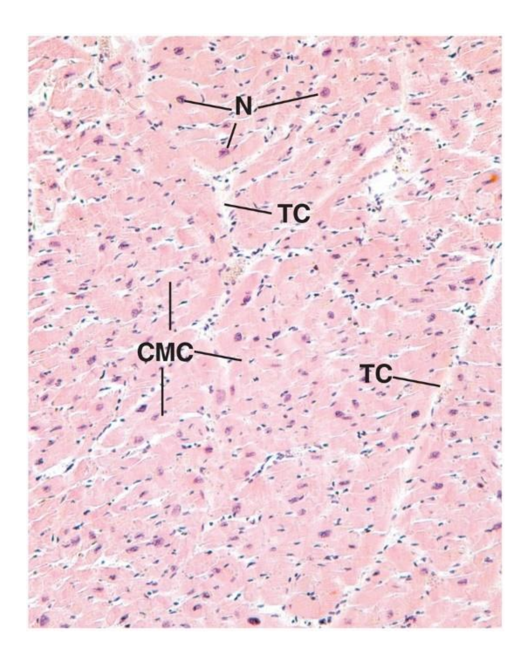


FIG. 8.22 Esta micrografía a bajo aumento de la sección transversal del músculo cardíaco demuestra que cada célula muscular cardíaca (CMC) posee un núcleo situado centralmente y que los haces de fibras musculares están rodeados de tabiques de tejido conjuntivo (TC) en el que se evidencian claramente núcleos (N) más pequeños de células endoteliales y fibroblastos (×132).

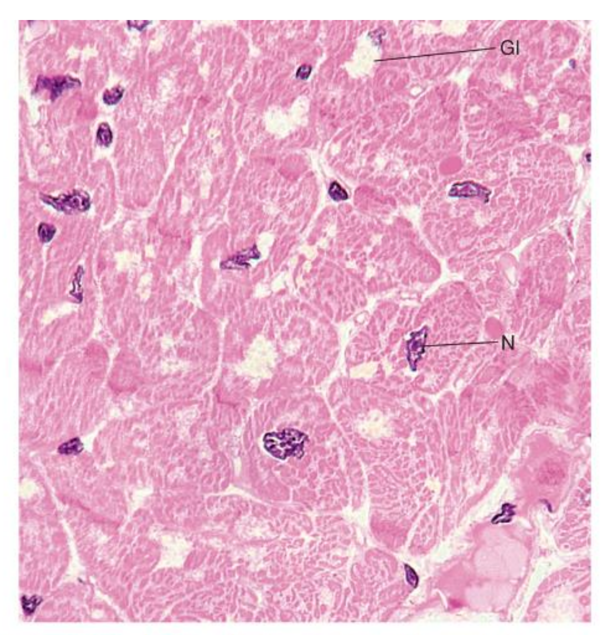


FIG. 8.23 Micrografía de una sección transversal del músculo cardíaco. El núcleo (N) está situado en el centro y, a cada lado del núcleo, los depósitos de glucógeno (Gl) se han extraído durante la preparación histológica (×540).

Discos intercalares

Las células del músculo cardíaco forman uniones de extremo a extremo muy especializadas, que se denominan ***discos intercalares*** (figs. 8.24 a 8.26; v. fig. 8.21). Las membranas plasmáticas de las células musculares cardíacas adyacentes entre sí participan en estas uniones y las aproximan, de modo que, en la mayoría de estas zonas, las células están separadas por un espacio intercelular menor de lo habitual (menos de 15 a 20 nm).

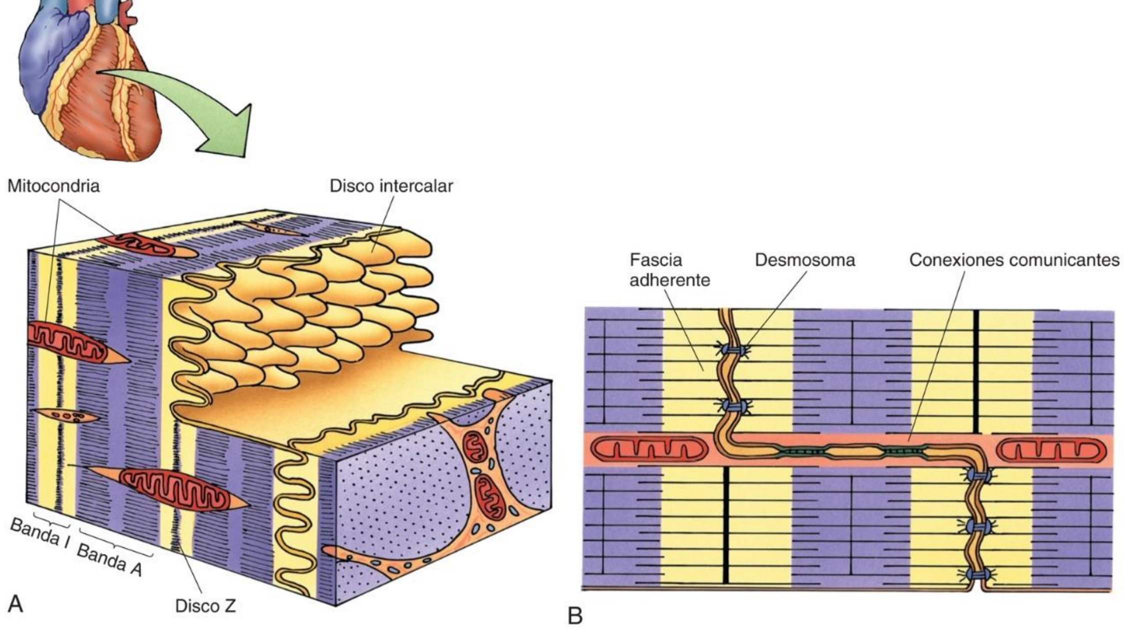


FIG. 8.24 Diagrama esquemático del músculo cardíaco. (A) Vista tridimensional del disco intercalar. (B) Vista bidimensional del disco intercalar que muestra las uniones de adherencia y comunicación. Las partes transversales de los discos intercalares actúan como una placa Z, y los filamentos delgados están incrustados en ellas.

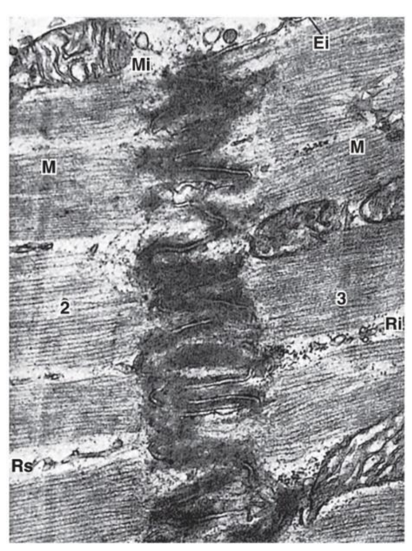


FIG. 8.25 Micrografía electrónica de un disco intercalar de un corazón de buey (×29.622). *Ei,* espacio intercelular; *M,* línea M; *Mi,* mitocondria; *Ri,* ribosomas; *Rs,* retículo sarcoplasmático. Los números 2 y 3 indican las dos células, una a cada lado del disco intercalar. (Tomado de Rhodin JAG. *An Atlas of Ultrastructure.* Philadelphia: WB Saunders; 1963.)

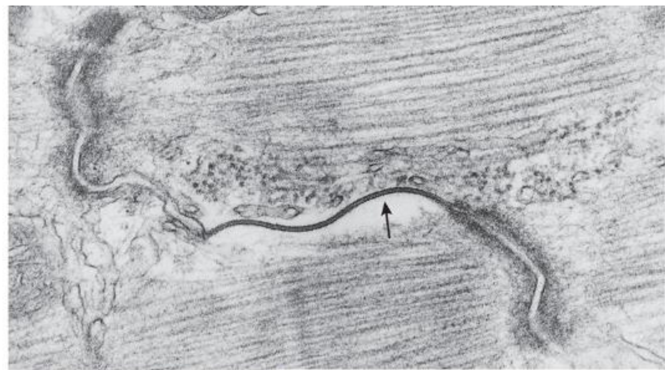


FIG. 8.26 Disco intercalar de la aurícula de un corazón de ratón (×57.810). La *flecha* indica las conexiones comunicantes. (Tomado de Forbes MS, Sperelakis N. Intercalated disks of mammalian heart: a review of structure and function. *Tissue Cell.* 1985;17:605.)

Las **porciones transversales** de los discos intercalares contienen abundantes fascias adherentes y desmosomas, mientras que sus **porciones laterales** son ricas en conexiones comunicantes *(gap junctions)* (v. figs. 8.24 a 8.26). En la cara citoplásmica del sarcolema de los discos intercalares, los **miofilamentos delgados** se unen a las fascias adherentes y, por tanto, son análogos a los discos Z. Las conexiones comunicantes también están presentes en regiones donde las células del músculo cardíaco entran en contacto directo. Las conexiones comunicantes facilitan la contracción sincrónica de las células del músculo cardíaco, lo cual crea un **sincitio funcional.**

Orgánulos

El líquido extracelular es la fuente primaria de calcio para la contracción del músculo cardíaco.

Las bandas de las fibras musculares cardíacas son idénticas a las del músculo esquelético, incluidas las bandas I y A alternantes. Cada sarcómero posee la misma subestructura que su homólogo del músculo esquelético; por tanto, el modo y el mecanismo de contracción son prácticamente idénticos en los dos músculos estriados. Sin embargo, en el músculo esquelético, las **moléculas de nebulina** se extienden a lo largo de toda la longitud del filamento delgado en toda la zona H, mientras que, en el músculo cardíaco, la nebulina se extiende solamente un 20% de la longitud del filamento delgado, muy por debajo de la zona H. Hay otras diferencias importantes que implican al retículo sarcoplasmático, la disposición de los túbulos T, el aporte de Ca^{2+} del músculo cardíaco, los canales iónicos del plasmalema y la duración del potencial de acción.

El retículo sarcoplasmático del músculo cardíaco es escaso y no forma cisternas terminales, pero en cambio hay pequeños terminales del retículo sarcoplasmático que poseen **receptores de rianodina** y que se denominan ***retículo sarcoplasmático corbular.*** Estas estructuras aproximan los túbulos T, pero normalmente no forman una tríada, como en el músculo esquelético. Más bien, la asociación se limita generalmente a dos miembros, lo que da lugar a una **díada.** A diferencia del músculo esquelético, donde las tríadas se encuentran en las interfases A-I, las díadas de las células musculares cardíacas se localizan próximas al disco Z. Los túbulos T de las células del músculo cardíaco tienen un diámetro casi dos veces y media mayor que los del músculo esquelético y, a diferencia de lo que ocurre en las fibras musculares esqueléticas, están revestidos por una **lámina externa.**

La escasez del retículo sarcoplasmático le impide almacenar suficiente calcio para generar una fuerte contracción. Por lo tanto, se necesitan otras fuentes de calcio, las cuales vienen proporcionadas por los túbulos T que se abren en el espacio extracelular y tienen el lumen relativamente grande. El calcio extracelular fluye a través de los túbulos T y puede entrar en las células del músculo cardíaco en el momento de la despolarización. Por otra parte, la lámina externa cargada negativamente que recubre los túbulos T almacena calcio para su liberación instantánea. El calcio también puede entrar en las células del músculo cardíaco a través de los grandes **canales de calcio-sodio,** que se describen más adelante.

Las membranas de la célula muscular cardíaca poseen, aparte de canales de sodio rápidos, los **canales de calcio-sodio (canales de sodio lentos).** Aunque estos canales se abren al principio lentamente, permanecen abiertos durante más tiempo (varias décimas de segundo). Durante este tiempo, un gran número de iones sodio y calcio pueden entrar en el citoplasma de la célula del músculo cardíaco, lo que aumenta la concentración de iones calcio que ya aportan los túbulos T y el retículo sarcoplasmático. Al mismo tiempo, está inhibida la salida de iones potasio desde las células musculares cardíacas, lo que contribuye a que se prolongue la propagación del potencial de acción. Cuando la contracción termina, los iones calcio vuelven al retículo sarcoplasmático. Este proceso está controlado por el **fosfolambán,** una proteína integral del retículo sarcoplasmático que es el principal sustrato de fosforilación por parte de la **proteína-cinasa dependiente del AMPc.** Cuando el fosfolambán *no está fosforilado,* inhibe la **bomba de calcio** del retículo sarcoplasmático y *los iones calcio no pueden volver al retículo sarcoplasmático.* Sin embargo, cuando el *fosfolambán se fosforila* por la proteína-cinasa dependiente del AMPc, cambia de conformación y permite que se *abran* las **bombas de calcio** del retículo sarcoplasmático, por lo que el calcio puede abandonar el citosol y entrar en el retículo sarcoplasmático, causando la *relajación de la célula muscular cardíaca.* Por tanto, el *fosfolambán regula la relajación del músculo cardíaco y, de esa manera, es responsable de regular la* ***diástole.***

Casi la mitad del volumen de la célula muscular cardíaca está ocupada por las mitocondrias, lo que demuestra su gran consumo de energía. Durante la frecuencia cardíaca basal, los triglicéridos constituyen aproximadamente el 60% del suministro energético del corazón, y solo alrededor del 40% procede del glucógeno. Debido a que las necesidades de oxígeno de las células del músculo cardíaco son elevadas, contienen una gran cantidad de mioglobina unida al oxígeno.

Las células musculares de las aurículas son algo más pequeñas que las de los ventrículos. Estas células también albergan gránulos (especialmente en la aurícula derecha) que contienen el **péptido natriurético auricular (ANP)** y las células musculares cardíacas de los ventrículos albergan gránulos que contienen el **péptido natriurético de tipo B (BNP),** sustancias que reducen la presión arterial (fig. 8.27). Estos péptidos disminuyen la capacidad de los túbulos renales para reabsorber (conservar) sodio y agua, y también interfieren en la vasoconstricción, disminuyendo así aún más la presión arterial. También existe el llamado péptido natriurético de tipo C, sintetizado por las células endoteliales de los vasos sanguíneos cardíacos, pero a diferencia del ANP y del BNP, disminuye la presión arterial de forma indirecta.

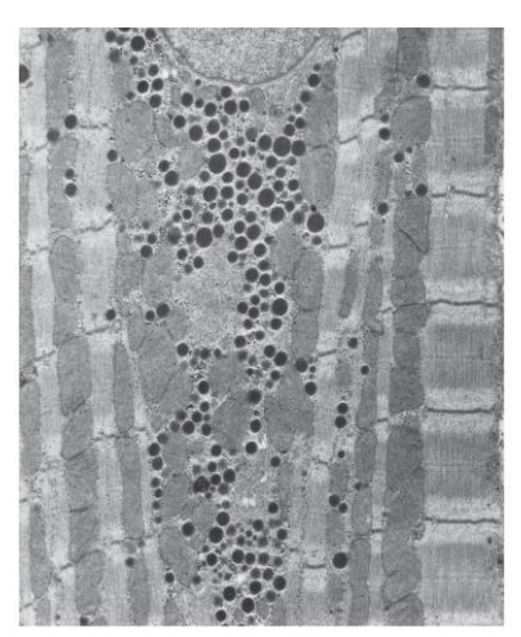


FIG. 8.27 Micrografía electrónica de una célula del músculo auricular de una rata (×14.174). Obsérvense los gránulos secretores que contienen péptido natriurético auricular. (Por cortesía del Dr. Stephen C. Pang.)

Correlaciones clínicas

1. Durante la **hipertrofia cardíaca** el número de fibras miocárdicas no aumenta. En lugar de ello, las células del músculo cardíaco se alargan y su diámetro aumenta. La regeneración del tejido muscular es muy reducida cuando se daña el corazón; sin embargo, la mayor parte de las células musculares muertas son reemplazadas por tejido conjuntivo fibroso.
2. La falta de Ca^{2+} en el compartimento extracelular detiene la contracción del músculo cardíaco en 1 min, mientras que las fibras del músculo esquelético pueden continuar contrayéndose durante varias horas.
3. Aunque puede obtenerse una pequeña cantidad de energía a través del metabolismo anaeróbico (hasta un 10% durante la hipoxia), las condiciones totalmente anaerobias no pueden mantener la contracción ventricular.

Músculo liso

Las células del tercer tipo de músculo no presentan estriaciones, por lo que se denominan ***músculo liso.*** Tampoco tienen un sistema de túbulos T. El músculo liso se encuentra en las paredes de las vísceras (p. ej., el tubo digestivo, parte del aparato reproductor y las vías urinarias), las paredes de los vasos sanguíneos, los conductos más grandes de las glándulas compuestas, las vías respiratorias, y hay pequeños haces en la dermis. No está bajo control voluntario, está regulado por el sistema nervioso autónomo, hormonas (como bradicininas) y las condiciones fisiológicas locales, por lo que también se le conoce como el ***músculo involuntario.***

Hay dos tipos de músculo liso:

- Las células del **músculo liso multiunitario** pueden contraerse independientemente unas de otras, porque cada célula muscular tiene su propia inervación.
- Las membranas plasmáticas del **músculo liso unitario (una sola unidad, visceral)** forman **conexiones comunicantes** con las de las células musculares lisas contiguas, y las fibras nerviosas forman sinapsis solo con unas pocas fibras musculares. Así, las células de músculo liso unitario no pueden contraerse independientemente unas de otras.

Además de tener funciones contráctiles, parte del músculo liso es capaz de ***sintetizar proteínas*** *de la matriz extracelular*. Entre las moléculas fabricadas por las células musculares lisas para su utilización extracelular están el colágeno, la elastina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y factores de crecimiento.

Microscopia óptica de las fibras del músculo liso

La microscopia óptica revela que las fibras musculares lisas son células cortas, en forma de huso, con un núcleo situado en el centro.

Las fibras del músculo liso son células alargadas, **fusiformes,** con una longitud media de aproximadamente 0,2 mm y un diámetro de 5 a 6 µm en su región más gruesa. Las células se estrechan en ambos extremos y la parte central expandida contiene un núcleo ovalado con dos o más nucléolos (figs. 8.28 y 8.29; v. fig. 8.3).

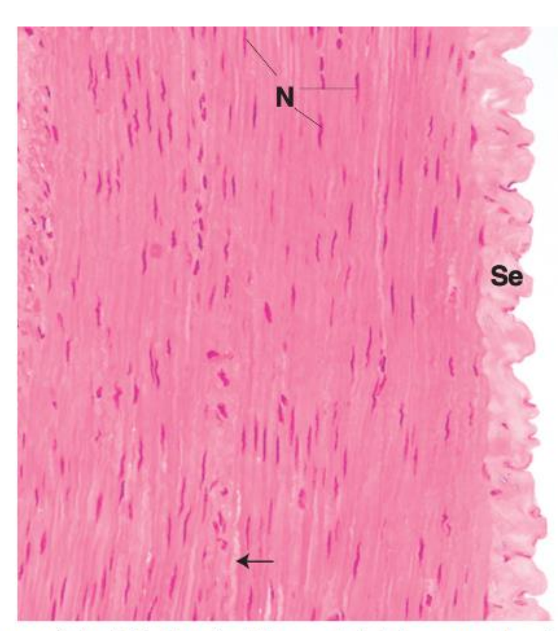


FIG. 8.28 Micrografía a bajo aumento de una sección longitudinal de músculo liso procedente de la capa muscular externa de duodeno de mono. Obsérvese la serosa (Se) que recubre la capa de músculo liso, cuyos núcleos (N) están alargados. Hileras de tejido conjuntivo *(flecha)* aportan elementos vasculares y nerviosos a las células del músculo liso (×132).

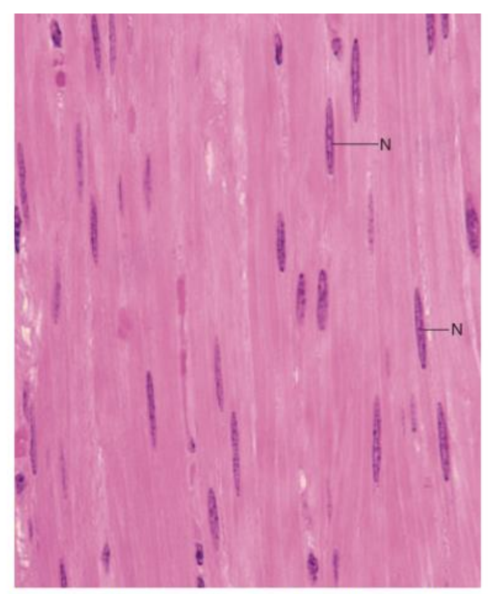


FIG. 8.29 Micrografía de una sección longitudinal de músculo liso. Obsérvese que los núcleos (N) se encuentran en la línea media de la célula, pero fuera del centro, de modo que están más cerca de una membrana plasmática lateral que de la otra. Se aprecia que los núcleos no tienen forma de sacacorchos, lo que indica que el músculo no está en contracción (×540).

El citoplasma no presenta rasgos destacables cuando se tiñe con H&E; sin embargo, con la tinción con hematoxilina férrica, el aspecto citoplásmico del sarcolema muestra la presencia de **cuerpos densos.** Con la misma tinción, el citoplasma de la célula del músculo liso muestra estriaciones longitudinales y finas que representan conglomerados de **miofilamentos.**

Aunque las células del músculo liso pueden aparecer como células individuales, suelen formar láminas de diversos grosores. Las células del músculo liso se disponen en láminas, de manera que componen una red continua en la que sus porciones cónicas encajan casi exactamente en los espacios existentes entre las regiones expandidas de las células vecinas (v. fig. 8.3). En una sección transversal pueden observarse contornos de diferentes diámetros, algunos con núcleos y otros sin ellos (figs. 8.30 a 8.32). Las secciones transversales sin núcleos representan los extremos afilados de las células musculares lisas que se entrelazan con las de otras fibras del músculo liso vecinas.

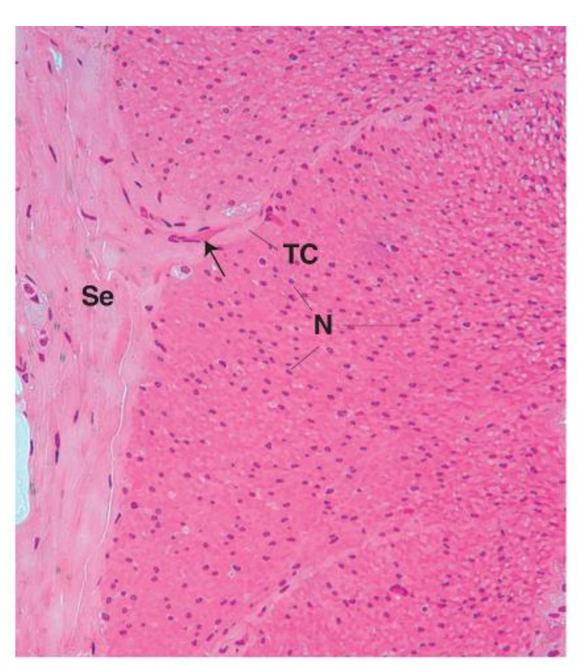


FIG. 8.30 Micrografía a bajo aumento de la muscular externa de un duodeno de mono que muestra una sección transversal de las células del músculo liso. Obsérvese que la serosa (Se) envía tabiques de tejido conjuntivo (TC) y que contiene fibras nerviosas y vasos sanguíneos *(flecha)* a las células del músculo liso, cuyos núcleos (N) aparecen como puntos oscuros por todo el tejido muscular (×132).

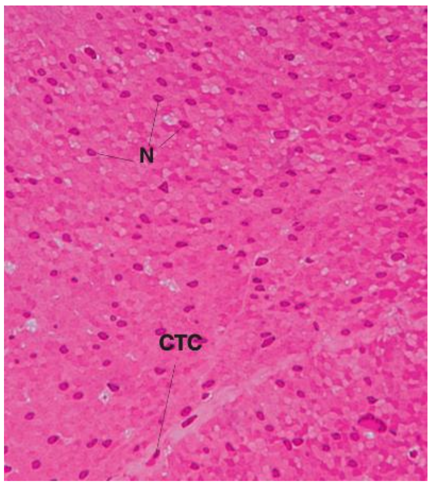


FIG. 8.31 Micrografía de aumento medio de la muscular externa de un duodeno de mono que muestra la sección transversal de las células del músculo liso. Obsérvese que los elementos del tejido conjuntivo albergan capilares (CTC) que aportan flujo sanguíneo a las células del músculo liso, cuyos núcleos (N) ocupan el centro de las fibras del músculo liso (×270).

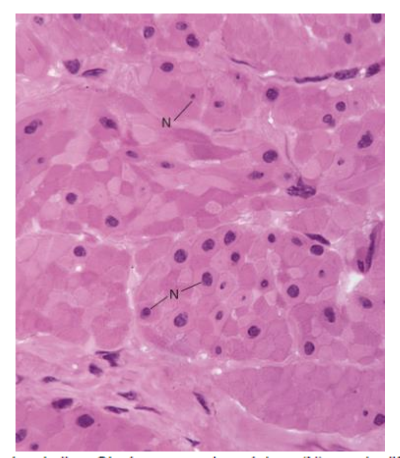


FIG. 8.32 Micrografía de una sección transversal de músculo liso. Obsérvese que los núcleos (N) son de diferentes diámetros, lo que indica que tienen forma de huso y que se han cortado en varias regiones a lo largo de su longitud. Además, sabiendo que el núcleo de la célula se localiza en su centro y que la célula es mucho más larga que el núcleo, es razonable esperar que no se vean en este campo los núcleos en muchas células musculares lisas, ya que el corte histológico se ha hecho en las regiones celulares alejadas del centro (×540).

Las láminas de células de músculo liso suelen estar dispuestas en dos capas perpendiculares entre sí, como en los sistemas digestivo y urinario. Esta disposición permite que se establezcan las ondas peristálticas.

Durante el acortamiento del músculo, el núcleo asume un aspecto característico de sacacorchos debido al sistema de contracción del músculo liso (fig. 8.33).

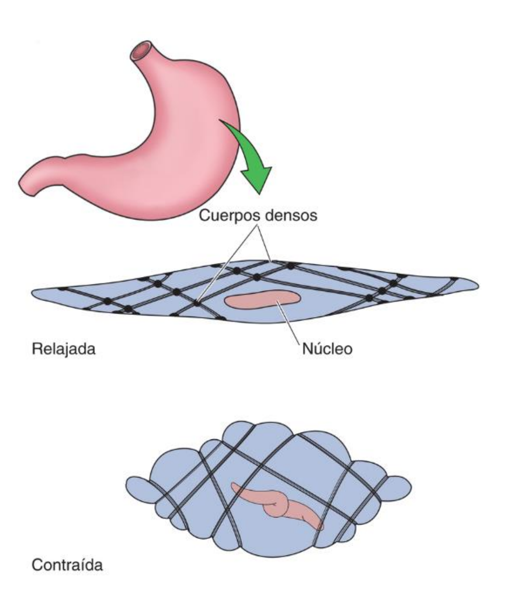


FIG. 8.33 Diagrama esquemático de una célula muscular lisa relajada y otra contraída. Obsérvese que el núcleo de la célula del músculo liso contraída tiene forma de sacacorchos.

Correlaciones clínicas

El **leiomioma,** un tumor benigno de las células del músculo liso, suele aparecer en canales vasculares o en el aparato digestivo. Lo más frecuente es que afecte al intestino delgado y al esófago en adultos de 30-60 años, donde se presenta como pequeños conglomerados de células de músculo liso. Cuando aparece en el aparato digestivo suele tratarse con bisturí eléctrico o cirugía.

El **leiomiosarcoma (LMS)** es un tumor maligno infrecuente de las células del músculo liso que aparece en 1/10.000 personas en EE. UU., siendo más habitual en mujeres. Hay varios tipos de LMS dependiendo de su localización, la cual puede ser cutánea, uterina, gastrointestinal y vascular. Los tumores suelen ser más grandes que los leiomiomas, pero no tan duros como estos, y su histología puede mostrar regiones necróticas y hemorrágicas. Si se diagnostica precozmente, la resección quirúrgica es el método terapéutico de elección, seguido de quimioterapia. Cuando se retrasa el tratamiento quirúrgico, pueden aparecer metástasis, incluso 10-15 años después de la extirpación del tumor primario. Por lo tanto, el pronóstico de supervivencia a largo plazo de los pacientes con leiomiosarcoma no es muy favorable.

Microestructura del músculo liso

La microscopia electrónica de transmisión revela la presencia de orgánulos a ambos lados del núcleo y la lámina externa que rodean la célula muscular.

Las regiones adyacentes a ambos lados del núcleo (los polos de la célula) contienen gran parte de los orgánulos, como el aparato de Golgi, los retículos endoplasmáticos rugoso y liso, numerosas mitocondrias, inclusiones (glucógeno) y una amplia muestra de filamentos delgados (7 nm de diámetro) y gruesos (15 nm de diámetro) entrelazados (figs. 8.34 y 8.35 A y 8.35B). Los filamentos delgados están compuestos de actina F, caldesmona, tropomiosina y calponina. La caldesmona, junto con la tropomiosina, bloquea la zona activa de la actina G. La calponina es una proteína que inhibe la ATPasa de la miosina, al igual que sucede con la troponina en el músculo estriado. Los filamentos gruesos están compuestos por la propia miosina II que hay en el músculo estriado.



FIG. 8.34 Micrografía electrónica de células del músculo liso. (Por cortesía del Dr. J. Strum.)

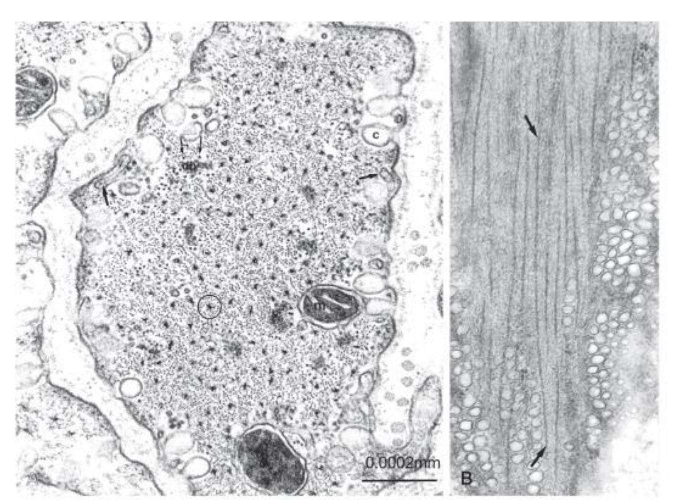


FIG. 8.35 (A) Micrografía electrónica de una sección transversal de una célula del músculo liso en los conductos deferentes de un conejo que muestra una serie irregular de filamentos de miosina gruesos rodeados por filamentos de actina *(círculo)*, filamentos intermedios asociados a cuerpos densos *(flechas pequeñas)*, elementos del retículo sarcoplasmático formando acoplamientos superficiales con la membrana plasmática *(flecha única)*, caveolas con forma de matraz en la membrana plasmática (c) y mitocondrias (m). (Por cortesía del Dr. Avril V. Somlyo). (B) Micrografía electrónica de una sección longitudinal cerca de la superficie de las células musculares lisas de la vena porta mesentérica de conejo. Este corte contiene un filamento completo de miosina de 2,3 μm de largo (cada extremo marcado por *flechas*) (×50.000). (Tomado de Somlyo AV. Smooth muscle myosin filament controversy, once again? *J Physiol.* 2015 Jan 15;593(2):473-475.)

Los miofilamentos de músculo liso no están organizados estructuralmente como en el músculo estriado, como tampoco la organización de los filamentos gruesos. En su lugar, las moléculas de miosina II están alineadas de forma que las **cabezas de meromiosina pesada (S_1)** se proyectan desde los filamentos gruesos en toda la longitud del filamento y los dos extremos carecen de meromiosina pesada. El centro o núcleo del filamento, a diferencia del músculo estriado, también posee meromiosina pesada, por lo que se dispone de una mayor superficie para la interacción de la actina con la miosina II, lo que permite **contracciones de mayor duración.** Aproximadamente 15 filamentos delgados rodean cada filamento grueso, en lugar de seis como sucede en el músculo esquelético. Cuando el músculo liso está relajado, las moléculas de miosina II no pueden contactar con los filamentos delgados, porque sus meromiosinas ligeras están plegadas sobre sus correspondientes meromiosinas pesadas, enmascarando la región de la meromiosina pesada que se uniría al **sitio activo** de las moléculas de actina (figs. 8.36 y 8.37).

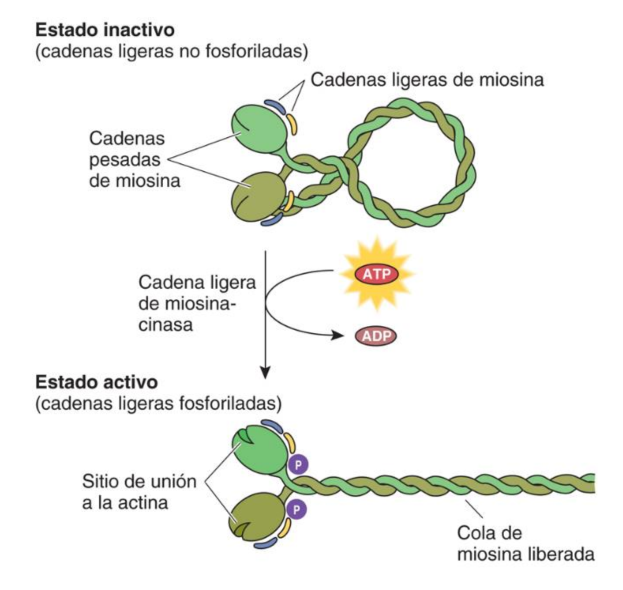


FIG. 8.36 Diagrama esquemático de la activación de una molécula de miosina del músculo liso. *ADP,* difosfato de adenosina; *ATP,* trifosfato de adenosina; *P,* fosfato unido a la cadena ligera de miosina. (Modificado de Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishing; 1994. Reproducido con autorización de Taylor & Francis, Inc./Routledge, Inc.)

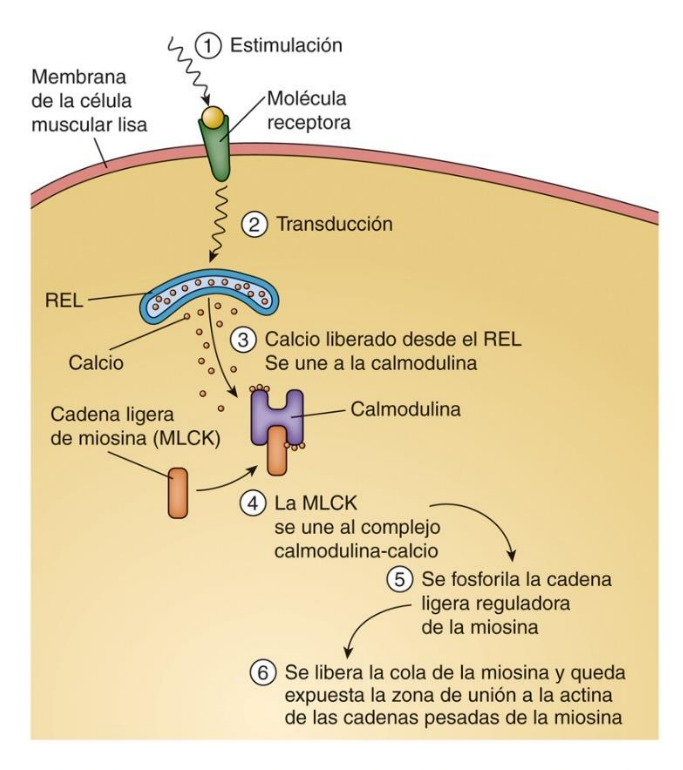


FIG. 8.37 Ilustración de los pasos que conducen a la fosforilación de la cadena ligera reguladora que permite la activación de la molécula de miosina (v. fig. 8.36).

La ley del todo o nada de la contracción del músculo estriado no se aplica al músculo liso. En un momento determinado, puede contraerse la célula entera o bien solo una parte de esta, aunque parece ser que el mecanismo de contracción sigue la teoría del filamento deslizante.

Las fuerzas contráctiles dentro de la célula se ven reforzadas por un sistema de filamentos intermedios de **vimentina** y **desmina** en el músculo liso unitario (músculo liso visceral) y de **desmina** (solamente) en el músculo liso multiunitario (músculo liso no visceral). Estos filamentos intermedios, así como los filamentos delgados, se insertan en los **cuerpos densos,** formados de **actinina α** y otras proteínas asociadas al disco Z. Los cuerpos densos pueden estar localizados en el citoplasma o asociados a la cara citoplásmica del sarcolema. Se cree que se asemejan a los discos Z en cuanto a su función y, tridimensionalmente, pueden ser incluso más extensos de lo que antes se creía porque forman redes con ramificaciones interconectadas que se extienden por todo el citoplasma. La fuerza de contracción se transmite a través de la asociación de los miofilamentos con los cuerpos densos hasta los filamentos intermedios, que actúan para girar y acortar la célula a lo largo de su eje longitudinal.

Asociadas a estos dominios de la membrana plasmática hay unas estructuras conocidas como ***caveolas,*** vesículas endocíticas pequeñas que actúan, entre otras funciones, como los túbulos T del músculo esquelético y cardíaco, regulando la concentración citosólica de iones calcio.

Cada célula de músculo liso está rodeada de una **lámina externa,** que separa el sarcolema de las células musculares contiguas (v. fig. 8.34). Incrustadas en la lámina externa hay numerosas **fibras reticulares** que envuelven individualmente a las células del músculo liso y que según parece dirigen la fuerza de la contracción.

Control de la contracción del músculo liso

Las células del músculo liso se contraen más lentamente y durante más tiempo que las fibras del músculo esquelético.

Aunque la regulación de la contracción del músculo liso depende del Ca^{2+}, el mecanismo de control es diferente a la del músculo estriado porque los filamentos delgados del músculo liso no tienen troponina. Además, la configuración de las moléculas de miosina II de las células musculares lisas en estado de relajación es diferente, ya que su sitio de unión a la actina está enmascarado por su fracción de meromiosina ligera así como sus cadenas ligeras son también diferentes de las del músculo estriado.

La contracción de las fibras musculares lisas se produce de la siguiente forma (v. figs. 8.36 y 8.37):

1. Los iones calcio liberados desde el retículo sarcoplasmático y transportados por las caveolas se unen a la **calmodulina** (una proteína reguladora presente en todos los organismos vivos), alterando su conformación.
2. El complejo Ca^{2+}-calmodulina se une a la **cadena ligera de miosina cinasa** (MLCK, *myosin light chain kinase*), la cual fosforila la **cadena ligera reguladora** de miosina.
3. La cadena ligera fosforilada permite que la miosina se despliegue e interaccione para ensamblarse con otras moléculas de miosina plegadas formando un filamento grueso transitorio.
4. La proteína **caldesmona,** conjuntamente con la tropomiosina, oculta la **zona activa** de las moléculas de actina G del filamento delgado. Sin embargo, en presencia de iones calcio libres, la caldesmona cambia su configuración, descubriendo la zona activa de las moléculas de actina G. Además, también en presencia de iones calcio, otra molécula, la **calponina,** se fosforila y pierde su capacidad para inhibir la contracción muscular.
5. La cadena ligera fosforilada permite la interacción entre la actina y el subfragmento S_1 de la miosina II, lo que da lugar a la contracción.
6. Debido a que tanto la fosforilación como la unión-separación de los puentes cruzados de miosina se producen lentamente, el proceso de contracción del músculo liso se prolonga más tiempo que la contracción del músculo esquelético o cardíaco. Es interesante señalar que la hidrólisis del ATP también ocurre mucho más despacio, y las cabezas de miosina permanecen unidas a los filamentos delgados más tiempo en el músculo liso que en los músculos estriados. Por tanto, la contracción del músculo liso no solamente es *sostenida,* sino que también requiere *menos energía.*
7. La contracción de la célula del músculo liso continúa hasta que disminuye la concentración citoplásmica de calcio, lo que produce la disociación del **complejo calmodulina-calcio**, inactivando la cadena ligera de miosina cinasa. La **desfosforilación de la cadena ligera de la miosina** que se produce después, catalizada por la enzima **miosina fosfatasa,** produce el **enmascaramiento** del sitio de unión a la actina de la miosina y la posterior **relajación** del músculo.

Inervación del músculo liso

Hay dos tipos de inervación del músculo liso: multiunitaria y unitaria.

Las uniones neuromusculares del músculo liso no están organizadas de forma tan específica como en el músculo esquelético. La amplitud de las sinapsis puede variar entre 15 a 100 nm. El componente neural de la sinapsis es de tipo **varicosidades** *(en passant),* que consiste en dilataciones axónicas que contienen **vesículas sinápticas** que albergan **noradrenalina** en el caso de la inervación simpática o **acetilcolina** para la inervación parasimpática.

En algunos casos, cada célula del músculo liso recibe una inervación individual, como en el iris y el conducto deferente. El músculo liso inervado de esta manera se conoce como ***multiunitario.*** En otras células musculares lisas, como las del tubo digestivo y el útero, no poseen inervación individual y solo unas pocas células están equipadas con uniones neuromusculares. La inervación de esta manera se conoce como ***unitaria*** (***músculos lisos de unidad simple*** o ***viscerales***) y la conducción del impulso se produce a través del **nexo (conexiones comunicantes)** formado entre células musculares lisas vecinas. *El músculo liso visceral también puede estar regulado por factores humorales o microambientales, como la oxitocina en el útero o el estiramiento de las fibras musculares en el intestino.*

Hay otros músculos lisos en el organismo que son de tipo **intermedio,** en los que un 30-60% de las células recibe inervación individualizada.

En la tabla 8.3 se resumen las similitudes y las diferencias entre los músculos esquelético, cardíaco y liso.

Tabla 8.3

Comparación de los tres tipos de músculos

Característica	Músculo esquelético	Músculo cardíaco	Músculo liso
Sarcómeros y miofibrillas	Sí	Sí	No
Núcleos	Multinucleado; localizados en la periferia	Uno (o dos); localizado en el centro	Uno; localizado en el centro
Retículo sarcoplasmático	Bien desarrollado, con cisternas terminales	Poco definido; algunos terminales pequeños	Algo de retículo endoplasmático liso

Túbulos T	Sí; pequeños, participan en la formación de tríadas	Sí; grandes, participan en la formación de díadas	No
Uniones celulares	No	Discos intercalares	Nexos (conexiones comunicantes)
Contracción	Voluntaria; todo o nada	Involuntaria; rítmica y espontánea	Involuntaria; lenta y fuerte; no todo o nada (intensidad variable)
Control del calcio	Calsecuestrina en las cisternas terminales	Calcio de fuentes extracelulares y del retículo sarcoplasmático	Calcio de fuentes extracelulares (a través de las caveolas) y del retículo sarcoplasmático/endoplasmático
Unión al calcio	Troponina C	Troponina C	Calmodulina
Regeneración	Sí, a través de células satélite	Muy limitada, quizá el 1% al año	Sí
Mitosis	No	No	Sí
Fibras nerviosas	Motoras somáticas	Autónomas	Autónomas
Tejido conjuntivo	Epimisio, perimisio y endomisio	Vainas de tejido conjuntivo y endomisio	Vainas de tejido conjuntivo y endomisio
Características distintivas	Largo; forma cilíndrica; muchos núcleos periféricos	Células ramificadas; discos intercalares; uno o dos núcleos	Células fusiformes sin estriaciones; un solo núcleo

Regeneración del músculo

- Aunque las células del **músculo esquelético** no tienen la capacidad mitótica, el tejido puede regenerarse gracias a la presencia de las células satélite (células madre miogénicas). Cuando se estudian células musculares esqueléticas adultas con el microscopio óptico, aproximadamente el 95% de los núcleos que pueden observarse pertenecen a las células musculares y el otro 5% pertenecen a las células satélite. Hay dos tipos de células satélite: las que no están en el proceso de formación de células musculares y por tanto en **estado de reposo,** y las que están en el proceso de división celular generando células musculares y por tanto en **estado activado.** Se ha demostrado que las células satélites expresan el gen *homeobox* ***Pax7*** y varios factores de la regulación miogénica, especialmente **MyoD, Myf5** y **miogenina.** La mayoría de las células satélite están en estado de reposo hasta que se exponen a una serie de factores locales que las activan. Cuando una célula del músculo esquelético se daña por factores físicos o químicos o debido a un proceso patológico, las células satélites se activan y proliferan. La mayoría de las células recién formadas están destinadas a reparar el daño, pero un pequeño porcentaje de ellas reponen la población de células satélite. En respuesta a la lesión de las células musculares, las células satélite expresan Pax7 y MyoD, que hacen que dejen el estado de reposo y entren en la fase activa y proliferen. Estas células en estado de proliferación se conocen como ***mioblastos (células precursoras miogénicas).*** El factor miogénico Myf5 se acumula en el citoplasma de los mioblastos e inicia una secuencia de acciones que conducen a la miogénesis. Así, los mioblastos se alinean de extremo a extremo y bajo la influencia de la miogenina se fusionan para formar **miotubos** y sintetizar los orgánulos y miofilamentos que dan lugar a la formación de una célula muscular esquelética madura.
- En determinadas condiciones, como la «construcción del músculo», las células satélite activadas pueden fusionarse con las células musculares ya existentes, lo que aumenta la masa muscular en la **hipertrofia** del músculo esquelético. Las células musculares esqueléticas regulan su número y tamaño por la secreción de un miembro de la superfamilia de moléculas de señalización extracelulares, el factor transformador del crecimiento tipo β (TGF-β), la **miostatina (factor de crecimiento y diferenciación 8).** Algunos ratones mutantes, cuyas fibras del músculo esquelético no pueden producir miostatina, tienen músculos enormes con más células y cuyas células musculares son mucho más grandes que las de los ratones normales.

- El **músculo cardíaco** tiene una capacidad de regeneración muy limitada, como se demostró en las personas que estuvieron expuestas al ^{14}C de la atmósfera antes de la prohibición de las pruebas nucleares no subterráneas. En estos individuos, un porcentaje muy pequeño de sus células musculares cardíacas contenían ^{14}C, indicativo de que estas células se formaron después del nacimiento. De hecho, aproximadamente el 1% de sus células del músculo cardíaco se regeneraron cada año. Sin embargo, la magnitud de esta regeneración no es suficiente para reparar las lesiones importantes del corazón. Después de una lesión, como un infarto de miocardio, los **fibroblastos** invaden la región dañada, se dividen y forman tejido conjuntivo fibroso (tejido cicatricial) para repararla.
- Las **células musculares lisas** conservan su actividad mitótica para generar más células musculares lisas. Esta capacidad es especialmente evidente en el útero gestante, donde la pared muscular se vuelve más gruesa, tanto por la hipertrofia de las células individuales como por la hiperplasia derivada de la actividad mitótica. Los pequeños defectos causados por una lesión pueden dar lugar a la formación de nuevas células musculares lisas, que pueden derivar de la actividad mitótica de las células del músculo liso preexistentes, como sucede en el tubo digestivo o en las vías urinarias, o de la diferenciación de los **pericitos** relativamente indiferenciados que acompañan a algunos vasos sanguíneos.

Células mioepiteliales y miofibroblastos

Algunas células asociadas a unidades secretoras glandulares poseen capacidades contráctiles. Estas **células mioepiteliales** se modifican para ayudar a llevar los productos de secreción a los conductos de la glándula, son planas y poseen largas prolongaciones que envuelven las unidades glandulares (v. figs. 5.26 y 5.27). Las células mioepiteliales contienen tanto actina como miosina, así como filamentos intermedios, y densidades periféricas y citoplásmicas necesarias para aprovechar las interacciones entre la actina y la miosina. Los mecanismos y el control de la contracción de las células mioepiteliales se parecen a los del músculo liso, pero no son idénticos.

En las glándulas mamarias en lactación, las células mioepiteliales se contraen tras la liberación de **oxitocina;** en la glándula lagrimal, se contraen debido a la acción de la **acetilcolina.**

Los **miofibroblastos** se parecen a los fibroblastos, pero tienen una gran cantidad de actina y miosina. Pueden contraerse y son especialmente evidentes durante la contracción de una herida, ya que acercan los bordes dañados entre sí.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 8.38 a 8.40.

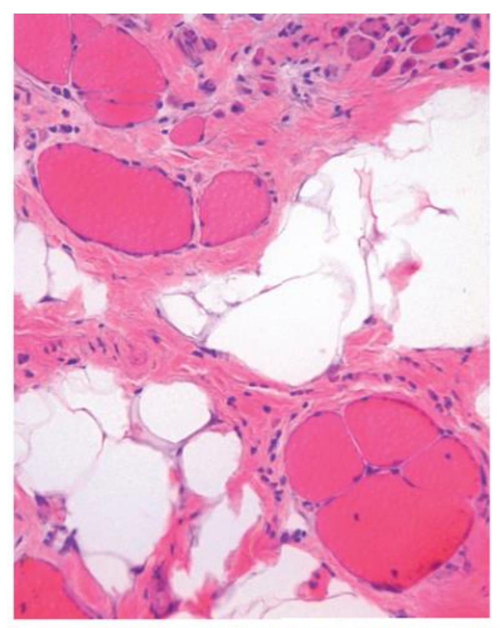


FIG. 8.38 Micrografía de un niño de 9 años con distrofia muscular de Duchenne. Obsérvese que las fibras musculares tienen varios diámetros y el endomisio está fibrótico y muy dilatado. Además, muchas de las células musculares se han sustituido por infiltrados de grasa. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:1243.)

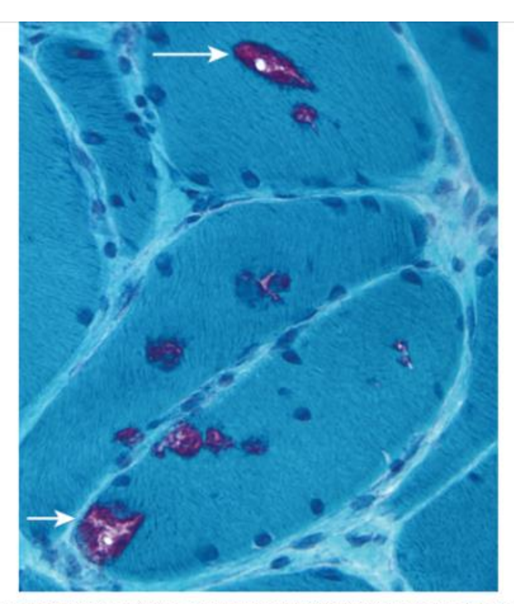


FIG. 8.39 Micrografía que muestra un trastorno conocido como *miositis por cuerpos de inclusión*, una enfermedad poco conocida que puede ser un proceso inflamatorio o degenerativo asociada a la inflamación. Obsérvese la presencia de vacuolas «con borde», inclusiones citoplásmicas con un borde granulado de color rojizo *(flechas)*. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:1240.)

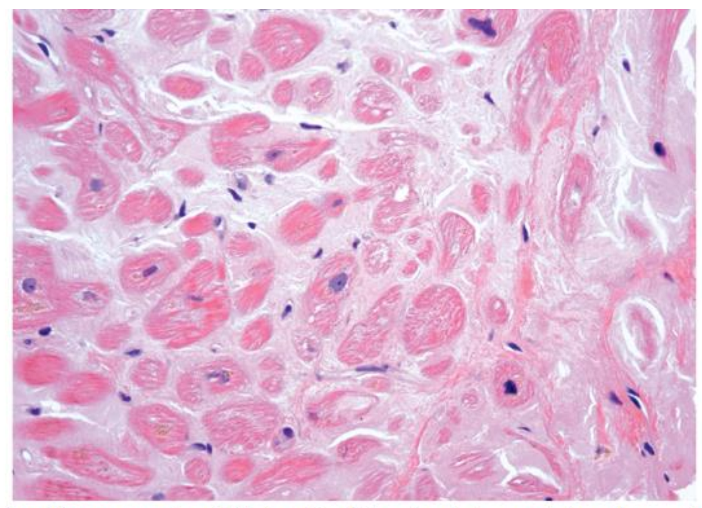


FIG. 8.40 Micrografía de un músculo cardíaco que presenta amiloidosis cardíaca. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de depósitos de proteína amiloide en los espacios extracelulares que rodean las células del músculo cardíaco. Obsérvese el amiloide de color rosa, amorfo, depositado alrededor de las células musculares cardíacas. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:573.)



Instrucciones del laboratorio de histología: músculo

Músculo esquelético

El *músculo esquelético* a bajo aumento muestra los elementos del tejido conjuntivo, como el epimisio y el perimisio. Al observar una sección longitudinal a bajo aumento deben observarse fibras largas con sus numerosos núcleos pequeños situados en la periferia. A aumento medio pueden identificarse claramente las fibras musculares largas, los núcleos situados en la periferia y las estriaciones transversales, así como elementos del tejido conjuntivo del endomisio (v. fig. 8.1 CME, N, TC). A gran aumento, los núcleos de las células del músculo esquelético pueden distinguirse de los núcleos más estrechos y oscuros de las células del tejido conjuntivo. Las estriaciones transversales son visibles y pueden identificarse algunos de sus componentes, como el disco Z en medio de la banda I o como la banda A. También son evidentes las miofibrillas dentro de las células del músculo esquelético (v. fig. 8.2, N, Z, A).

En una sección transversal a bajo aumento del músculo esquelético pueden apreciarse fascículos de células musculares rodeados por el perimisio. Cada célula de músculo esquelético tiene una forma irregular y pueden verse unos pocos núcleos en la periferia de la célula. A aumento medio, el perimisio y el endomisio son claramente visibles así como los núcleos de las células musculares esqueléticas en la periferia de las células del músculo esquelético (v. fig. 8.4, TC, *flechas*, CME). A gran aumento, tanto el perimisio como el endomisio se identifican claramente, al igual que los núcleos y los capilares que atraviesan el endomisio (v. fig. 8.5, P, E, N, C).

Músculo cardíaco

El *músculo cardíaco* visto en un corte longitudinal y a bajo aumento muestra un aspecto desordenado que se parece en cierto modo a una cabeza despeinada. Los núcleos del músculo cardíaco se encuentran en el centro de las células, pero los hay que son más pequeños y densos y se sitúan entre las células. A aumento medio, esta aparente desorganización desaparece mostrando la ramificación de las células del músculo esquelético. Las zonas claras situadas a ambos lados de los núcleos están ocupadas por orgánulos y depósitos de glucógeno. Hay discos intercalares claramente evidentes (v. fig. 8.20, N, Gl, I). A gran aumento, resulta fácil reconocer la ramificación de las células del músculo cardíaco y sus núcleos, al igual que los discos intercalares. Aunque no están etiquetados, pueden apreciarse una serie de capilares en el tejido conjuntivo situado entremedio de las fibras de músculo cardíaco (v. fig. 8.21, N, D).

En una sección transversal del músculo cardíaco vista a bajo aumento se observan los núcleos de las células del músculo cardíaco situados centralmente, así como abundantes elementos de tejido conjuntivo que contiene el músculo cardíaco (v. fig. 8.22, N, CMC, TC). A gran aumento, una sección transversal de fibras del músculo cardíaco muestra el núcleo de cada célula situado centralmente y las miofibrillas (no indicados), así como las áreas más claras situadas a ambos lados de los núcleos y ocupadas por orgánulos y depósitos de glucógeno. Tampoco están indicados los capilares en el tejido conjuntivo (v. fig. 8.23, N, Gl).

Músculo liso

El músculo liso puede observarse bien en cortes histológicos transversales del intestino delgado, como el duodeno, donde las secciones transversales y longitudinales se ven con claridad. A bajo aumento, en una sección longitudinal resulta fácil reconocer el núcleo elongado de cada célula del músculo liso. Obsérvese que algunos de los núcleos tienen una configuración en forma de sacacorchos, indicativo de que la célula se está contrayendo. Aunque las células del músculo liso están estrechamente empaquetadas, son evidentes los elementos del tejido conjuntivo. El duodeno está recubierto de una serosa muy resbaladiza que permite que tengan lugar con muy poca fricción los movimientos digestivos (v. fig. 8.28, N, *flecha*, Se). A gran aumento, los núcleos de las células del músculo liso se sitúan centralmente a lo largo de la longitud de la fibra muscular, pero están más cerca en un lado de la célula que de otro (v. fig. 8.29, N).

La sección transversal del músculo liso muestra la presencia de elementos de tejido conjuntivo que contienen vasos sanguíneos y fibras nerviosas desde la serosa hasta la capa de músculo liso. Los núcleos centrales aparecen como pequeños puntos oscuros (v. fig. 8.30, *flecha*, TC, Se, N). A aumento medio, son evidentes los capilares situados en el tejido conjuntivo y los núcleos de las células del músculo liso (v. fig. 8.31, CTC, N). A gran aumento, los núcleos tienen un tamaño variable, con una forma fusiforme y que se cortan a distintas alturas a lo largo de su longitud. Además, sabiendo que la célula de músculo liso es mucho mayor que su propio núcleo, es de prever que en muchas de las células no se vea el núcleo (v. fig. 8.32, N).

Preguntas de revisión

1. La totalidad del músculo esquelético está envuelto por tejido conjuntivo conocido como:

   a. endomisio
   b. membrana basal
   c. lámina externa
   d. epimisio
   e. perimisio

2. ¿Qué sucede durante la contracción del músculo esquelético?

   a. se alarga la banda A
   b. desaparece la banda H
   c. la banda I amplía su anchura
   d. desaparecen los discos Z
   e. la banda A se estrecha

3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre el músculo esquelético humano es cierta? Tiene:

   a. díadas
   b. tríadas
   c. caveolas
   d. un núcleo situado en el centro
   e. discos intercalares

4. El retículo sarcoplasmático del músculo esquelético:

   a. secuestra iones Na^+
   b. posee canales de K^+ dependientes de voltaje
   c. está despolarizado por los túbulos T
   d. es responsable de la síntesis de acetilcolina
   e. es responsable de la síntesis de actina y miosina

5. Las miofibrillas se mantienen entre sí por:

   a. la desmina
   b. la distrofina
   c. la queratina
   d. las láminas
   e. los neurofilamentos

6. Los filamentos gruesos se sujetan entre sí por:

   a. la titina
   b. la nebulina
   c. la tropomiosina
   d. la roponina
   e. la tropomodulina

7. Cada cadena pesada de la miosina II puede digerirse generando componentes más pequeños, uno de los cuales une el ATP. ¿Cuál es este componente?

   a. la meromiosina ligera
   b. el subfragmento S_1
   c. el subfragmento S_2
   d. la papaína
   e. la tripsina

8. A primeros de mayo se solicita la presencia de una anatomopatóloga en la escena de un crimen en Baltimore, Maryland, para examinar un cadáver. La doctora observa que el cuerpo presenta un *rigor mortis* máximo y establece que la persona lleva muerta:

   a. 2 h
   b. 6 h
   c. 18 h
   d. 2 días
   e. 1 semana

9. Una estudiante de medicina y su novio enfermero acuden al servicio de urgencias del hospital quejándose de náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, visión doble y párpados caídos. Sus síntomas empezaron 24 h después de cenar en su casa y recuerdan que la lata de maíz que consumieron en la cena estaba dañada. El médico debe sospechar:

   a. reflujo ácido
   b. infarto de miocardio
   c. ictus
   d. botulismo
   e. úlcera duodenal

10. Un paciente es diagnosticado de miastenia grave, una enfermedad autoinmune. Este cuadro se debe a la incapacidad del paciente para:

    a. liberar acetilcolina.
    b. liberar noradrenalina.
    c. fabricar receptores para la noradrenalina.
    d. unir la noradrenalina a sus receptores.
    e. unir la acetilcolina a sus receptores.

Respuestas

1. D. El epimisio, una capa del tejido conjuntivo colagenoso irregular, denso y grueso, rodea la totalidad del músculo esquelético y forma tendones en su origen y en su inserción. El endomisio rodea las fibras musculares individuales, y un material parecido a la lámina basal (la lámina externa) se interpone entre el tejido conjuntivo más delicado del endomisio y el sarcolema. El perimisio también es un tejido conjuntivo colagenoso irregular y denso que rodea los haces de fibras musculares esqueléticas que constituye la totalidad del músculo esquelético.
2. B. Durante la contracción del músculo esquelético, los filamentos delgados deslizan hacia el centro del sarcómero y desaparece la banda H, la región central del sarcómero donde, en el músculo en reposo, no hay solapamiento de los filamentos gruesos y delgados. La banda A no cambia de amplitud, mientras que la banda I se estrecha. Los discos Z permanecen visibles.
3. B. El músculo esquelético posee dos tríadas por sarcómero, cada una de ellas localizada en la unión A-I. Cada tríada está compuesta de un túbulo T flanqueado a cada lado por las cisternas terminales dilatadas del retículo sarcoplasmático. Las díadas y los discos intercalares están presentes en el músculo cardíaco, no en el esquelético. Los núcleos del músculo esquelético están situados en la periferia, mientras que los del músculo liso y cardíaco están localizados centralmente.

4. C. El retículo sarcoplasmático (un RE liso modificado), cuando se despolariza en su proximidad por el túbulo T, libera los iones de Ca^{2+} secuestrados a través de canales para el Ca^{2+} dependientes del voltaje para efectuar la contracción de la célula. El retículo sarcoplasmático no posee canales de K^{+} dependientes de voltaje, ni secuestra los iones Na^{+}. La acetilcolina se sintetiza en la motoneurona que inerva el músculo esquelético y la síntesis de actina y miosina ocurre en el retículo endoplasmático rugoso, nunca en el retículo sarcoplasmático.
5. A. Las miofibrillas se mantienen gracias a los filamentos intermedios desmina y vimentina, las cuales se anclan a la periferia de los discos Z entre miofibrillas vecinas. La distrofina, una proteína transmembrana, se une a las moléculas de actina, anclando las miofibrillas a la cara citoplásmica del sarcolema. Las queratinas son filamentos intermedios de células epiteliales y los neurofilamentos son filamentos intermedios de células del sistema nervioso. Las láminas son filamentos intermedios que forman el soporte arquitectónico de las membranas nucleares internas.
6. A. Cada filamento grueso se relaciona con otros ligamentos gruesos mediante dos pares de proteínas elásticas conocidas como *titinas*. Cada par de moléculas de titina se extienden desde el disco Z hasta el centro del filamento grueso en la línea M, acercándose a las moléculas de titina, pero sin entrar en contacto con ellas, desde el otro disco Z del mismo sarcómero. La nebulina se enrolla alrededor del filamento delgado y lo mantiene en su sitio. La tropomiosina y la troponina son proteínas asociadas al filamento delgado y ayudan a enmascarar y a desenmascarar las zonas de unión de la miosina de cada molécula de actina. La tropomodulina es una proteína que oculta el extremo negativo del filamento de actina, impidiendo la adición o eliminación de moléculas de actina G desde dicho extremo del filamento delgado.
7. B. La enzima tripsina escinde la molécula de miosina II con forma de palo del golf y da lugar a la meromiosina pesada, la cabeza del palo de golf, y a la meromiosina ligera, el mango estrecho del palo de golf. La enzima papaína escinde la meromiosina pesada en un subfragmento S_1 que une el ATP y en un subfragmento S_2 que une la meromiosina pesada con la meromiosina ligera.
8. C. El *rigor mortis* ocurre porque los músculos consumen todo el ATP disponible y no pueden producir más ATP que permita que las cabezas de miosina (subfragmento S_1) se liberen de su unión con la zona activa de las moléculas de actina. El *rigor mortis* tarda en aparecer aproximadamente 2-4 h. El *rigor mortis* máximo ocurre en las 12-24 h y la descomposición de los músculos lo hará desaparecer aproximadamente a los 3 días.

9. D. *Clostridium botulinum,* el microorganismo responsable del botulismo, produce una toxina que inhibe la liberación de acetilcolina desde las motoneuronas. La toxina, así como el microbio, puede producirse en alimentos enlatados que se contaminan si la lata se daña o si el proceso de enlatado es defectuoso. Dado que los dos pacientes compartieron la misma lata de maíz y que ambos presentan los mismos síntomas, es seguro asumir que el resto de posibilidades puede descartarse.
10. E. Los autoanticuerpos se unen a los receptores de la acetilcolina, impidiendo la unión de la acetilcolina. Los receptores inactivados son endocitados y reemplazados por receptores de acetilcolina recién formados, que también son atacados por los autoanticuerpos. La liberación de acetilcolina no se ve afectada y la liberación de noradrenalina o su capacidad para unirse a los receptores de noradrenalina no se ve afectada tampoco en la miastenia grave.

9: Tejido nervioso

El tejido nervioso humano probablemente está formado por cerca de 3.000 millones de neuronas, cada una con multitud de interconexiones. Algunas de estas neuronas tienen **receptores** que están especializados para la recepción de diferentes tipos de estímulos (p. ej., mecánicos, químicos, térmicos), los cuales se traducen en impulsos nerviosos que finalmente llegan a centros nerviosos específicos. Después, estos impulsos se transmiten a otras neuronas para su procesamiento y son llevados a centros superiores, donde estas sensaciones se registran y/o se inician las respuestas motoras.

Desde un punto de vista *anatómico,* el sistema nervioso se organiza en el **sistema nervioso central (SNC),** formado por el encéfalo y la médula espinal, y el **sistema nervioso periférico (SNP),** los pares craneales, los nervios espinales y sus ganglios correspondientes. Hay que entender que el SNC y el SNP están conectados entre sí.

Funcionalmente, el SNP se divide en un **componente sensitivo (aferente)** que recibe información y transmite los impulsos al SNC para su procesamiento, y un **componente motor (eferente)** que se origina en el SNC y transmite los impulsos a los órganos efectores situados en todo el cuerpo.

El componente motor tiene dos divisiones: el **sistema somático (sistema voluntario),** donde los impulsos que se originan en el SNC se transmiten directamente a través de una única neurona hasta los músculos esqueléticos y el **sistema autónomo (sistema involuntario),** donde los impulsos del SNC primero se transmiten hasta un **ganglio** autónomo a través de una neurona y después, una segunda neurona que se origina en el ganglio autónomo, transmite los impulsos a los *músculos lisos,* al *músculo cardíaco* o a las *glándulas.*

Además de las neuronas, el tejido nervioso contiene otras muchas células que en conjunto se llaman **células neurogliales,** las cuales en lugar de recibir o transmitir impulsos sostienen y asisten de distintas formas a las neuronas.

Desarrollo del tejido nervioso

El sistema nervioso se desarrolla a partir del ectodermo embrionario en respuesta a moléculas señalizadoras procedentes de la notocorda.

Durante la fase embrionaria inicial, la notocorda libera moléculas señalizadoras que inducen al ectodermo que lo recubre a formar un **neuroepitelio,** que se engrosa, primero de forma uniforme, para formar la **placa neural.** Más tarde, a medida que los márgenes de la placa continúan engrosándose, esta se dobla y forma un **surco neural** cuyos bordes siguen creciendo uno hacia el otro y se fusionan, formando el **tubo neural.** En el extremo rostral (anterior) de este tubo se desarrolla el encéfalo; en la porción restante (caudal) del tubo neural se forma la médula espinal. La pared del tubo neural da lugar a las neuronas, la neuroglía, el epéndimo y el plexo coroideo.

Las células situadas en los márgenes laterales de la placa neural permanecen separadas del tubo neural, forman las **células de la cresta neural** y en las fases iniciales del desarrollo migran desde el tubo neural, donde se diferencian en otros tipos celulares (cuadro 9.1).

Cuadro 9.1 Derivados de las células de la cresta neural

- La mayoría de los componentes sensitivos del sistema nervioso periférico.
- Neuronas sensitivas de ganglios sensitivos craneales y espinales (ganglios de la raíz dorsal).
- Ganglios autónomos y neuronas autónomas posganglionares que se originen en ellos.
- Gran parte del mesénquima de la zona anterior de la cabeza y el cuello.
- Melanocitos de la piel y la mucosa oral.
- Odontoblastos (células responsables de la producción de dentina).
- Células cromafines de la médula suprarrenal.
- Células de la aracnoides y la piamadre.
- Células satélite de los ganglios periféricos.
- Células de Schwann.

Correlaciones clínicas

La organogénesis anómala del SNC da lugar a diversos tipos de malformaciones congénitas. La **espina bífida** es un cierre defectuoso de la columna vertebral. En los casos graves, la médula espinal y las meninges pueden protruir a través de las zonas no fusionadas. La **espina bífida anterior** es un cierre defectuoso de las vértebras. Los casos graves pueden asociarse con la alteración en el desarrollo de las vísceras torácicas y abdominales.

La **anencefalia** es un déficit del cierre del neuroporo anterior, dando lugar a un encéfalo mal desarrollado y a la ausencia de la bóveda craneal. Generalmente no es compatible con la vida.

La **epilepsia** puede ser consecuencia de una migración anómala de las células corticales, lo que altera la función interneuronal normal.

La **enfermedad de Hirschsprung,** también conocida como **megacolon congénito,** está causada por un defecto en la ocupación de la pared intestinal por parte de las células de la cresta neural. La pared carece del **plexo de Auerbach,** una porción del sistema parasimpático que inerva el extremo distal del colon. La ausencia de plexo conduce a su dilatación e hipertrofia.

La **fenilcetonuria (FCU)** es una enfermedad hereditaria por la que el hígado del recién nacido es incapaz de fabricar la enzima **fenilalanina hidroxilasa** y, por tanto, no puede metabolizar el aminoácido esencial fenilalanina. A menos que se les aporte una dieta carente en fenilalanina, los niños presentarán discapacidad intelectual y convulsiones, entre otros problemas. En la mayoría de los países desarrollados se hace la prueba para FCU a todos los recién nacidos y, si está presente, se prescribe a la madre una dieta especial durante el período de lactancia. Se recomienda que el individuo afectado siga una dieta libre de fenilalanina de por vida.

Células del sistema nervioso

Las células del sistema nervioso se clasifican en dos tipos: neuronas y neuroglía.

Las neuronas y la neuroglía son las dos categorías celulares que constituyen el sistema nervioso.

Las **neuronas** son responsables de las funciones receptoras, integradoras y motoras del sistema nervioso. Las **células neurogliales** son responsables de sostener, proteger y asistir a las neuronas en la realización de sus funciones.

Estructura y función de las neuronas

Las neuronas están compuestas por el cuerpo celular, las dendritas y el axón.

Las **neuronas,** que se encuentran entre las células más pequeñas y también entre las más grandes del organismo (entre 5 y 150 µm), reciben y transmiten impulsos nerviosos desde y hacia el SNC. La mayoría de las neuronas están formadas por tres elementos distintos: el **cuerpo celular, múltiples dendritas** y un **único axón.** El **cuerpo celular** de la neurona, también conocido como ***pericarion*** o ***soma,*** es la porción central de la célula y aloja al núcleo y al citoplasma perinuclear. Los cuerpos de las neuronas en el SNC suelen ser poligonales (fig. 9.1), con superficies ligeramente cóncavas entre abundantes prolongaciones celulares, mientras que las neuronas del ganglio de la raíz posterior (ganglio sensitivo del SNP) tienen un cuerpo celular esférico del que sale una sola prolongación (fig. 9.2).

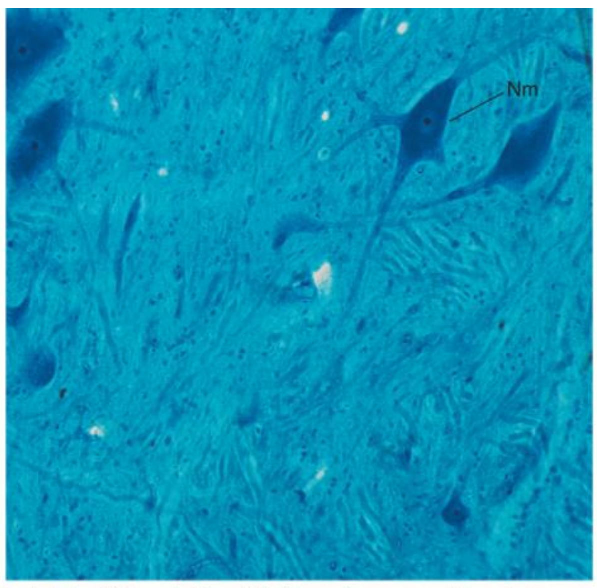


FIG. 9.1 Micrografía óptica de la sustancia gris de la médula espinal (×270). Obsérvense los cuerpos celulares de las neuronas multipolares (Nm) y sus prolongaciones.

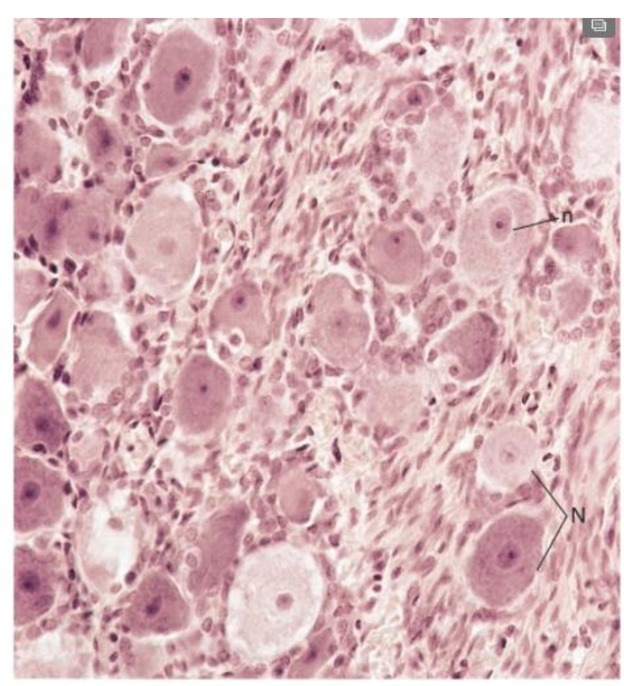


FIG. 9.2 Micrografía óptica de un ganglio sensitivo (×270). Obsérvense los grandes cuerpos celulares neuronales (N) con un único nucléolo (n).

Desde el cuerpo celular se proyectan una o más **dendritas,** que son procesos que se especializan para recibir estímulos de las células sensitivas, los axones y otras neuronas (fig. 9.3). A menudo, las dendritas tienen múltiples ramificaciones, lo que les permite recibir simultáneamente diversos estímulos de otras muchas neuronas. Los impulsos nerviosos que reciben se transmiten hacia el soma.

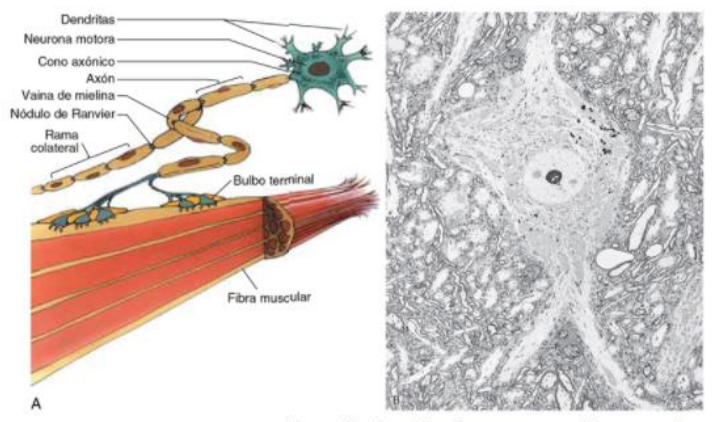


FIG. 9.3 Motoneurona. (A) Diagrama de una neurona motora típica. (B) Micrografía electrónica de una neurona del asta anterior con varias de sus dendritas (×1.300). (Tomado de Ling EA, Wen CY, Shieh JY, et al. Neuroglial response to neuron injury: a study using intraneural injection of *Ricinus communis* agglutinin-60. *J Anat.* 1989;164:201-213. Reproducido con autorización de Cambridge University Press.)

Cada neurona posee un único **axón,** una prolongación que conduce los impulsos desde el soma hacia otras neuronas o hacia los músculos o las glándulas, pero también puede recibir estímulos de otras neuronas, las cuales son capaces de modificar su comportamiento. La mayoría de los axones están ramificados y normalmente cada rama tiene dilataciones en o cerca de su extremo y se conocen como ***terminaciones axónicas (bulbos o botones terminales).*** Estas terminaciones axónicas se aproximan a otras células para formar la **sinapsis,** un espacio submicroscópico que abarca parte del axón y la membrana plasmática de la célula diana y donde se pueden transmitir los impulsos entre las células.

Las neuronas pueden clasificarse en función de su forma y la organización de sus prolongaciones (fig. 9.4).

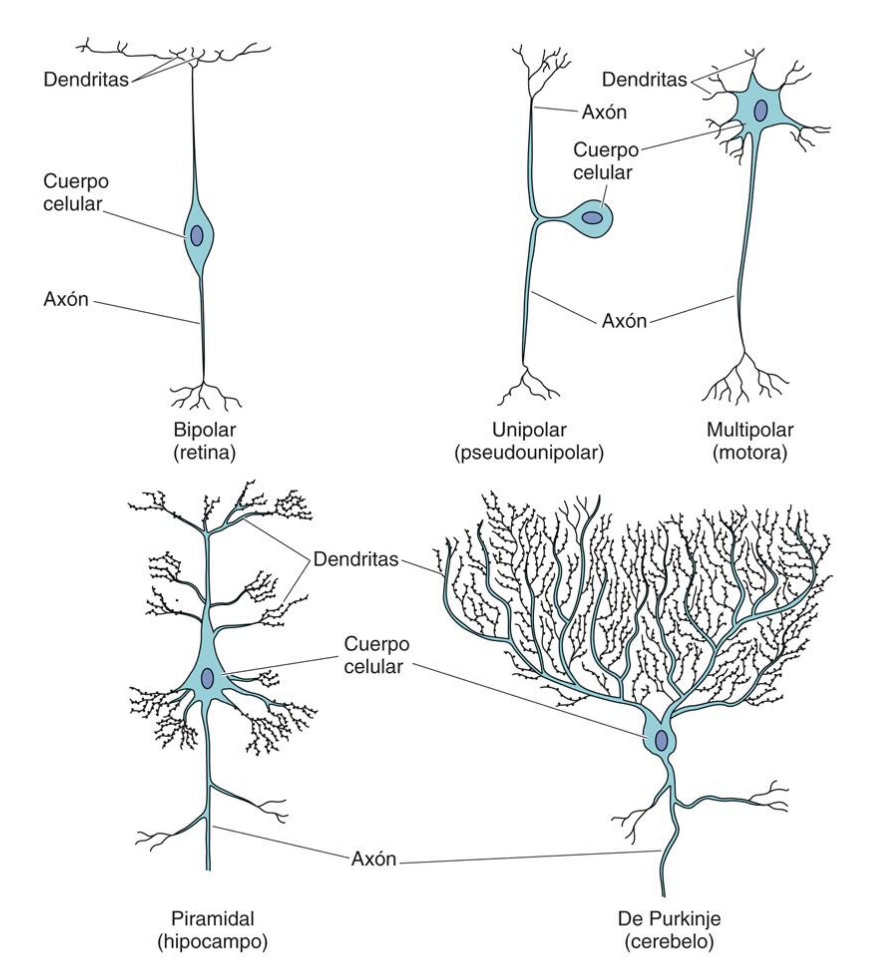


FIG. 9.4 Diagrama de los diversos tipos de neuronas.

FIG. 9.4 Diagrama de los diversos tipos de neuronas.

Cuerpo celular neuronal (soma, pericarion)

El cuerpo celular es la región de la neurona que contiene un núcleo pálido y grande y el citoplasma perinuclear.

Aunque el cuerpo celular es la región más evidente de la neurona, el mayor volumen del citoplasma neuronal se localiza en las dendritas y axones. El **núcleo** grande, generalmente esférico u ovalado, se sitúa centralmente en el soma. Contiene cromatina dispersa, que es indicativa de una elevada actividad de transcripción, aunque las neuronas más pequeñas pueden presentar algo de heterocromatina condensada inactiva. También es frecuente que exista un nucléolo bien definido.

El **citoplasma** del cuerpo celular tiene abundante retículo endoplasmático rugoso (RER) con muchas cisternas en disposición paralela, una característica especialmente llamativa en las grandes neuronas motoras. También hay polirribosomas diseminados por todo el citoplasma. Cuando se tiñen con colorantes básicos, estas cisternas apiladas del RER y los polirribosomas aparecen como acúmulos de material basófilo llamados ***cuerpos de Nissl,*** que son visibles con el microscopio óptico. El RER también está presente en la región dendrítica de la neurona, pero está ausente en el **cono axónico,** la región del cuerpo celular donde se origina el axón.

La mayoría de las neuronas tienen abundante retículo endoplasmático liso (REL) en todo el cuerpo celular; este se extiende hasta las dendritas y el axón formando **cisternas hipolémicas** situadas justo por debajo del plasmalema. Estas cisternas se continúan con el RER del cuerpo celular y se entrelazan con los cuerpos de Nissl en su camino hacia las dendritas y el axón. Aunque su funcionamiento no está claro, se sabe que las cisternas hipolémicas secuestran calcio y contienen proteínas. Los somas poseen un gran **aparato de Golgi,** yuxtanuclear, compuesto por varias cisternas estrechamente unidas que muestran dilataciones laterales, que es característico de las células que secretan proteínas. El aparato de Golgi también es responsable de empaquetar las sustancias neurotransmisoras y las enzimas esenciales para su producción en el axón.

En el citoplasma del soma, las dendritas y el axón se encuentran numerosas **mitocondrias,** aunque abundan más en las terminaciones axónicas. Generalmente, estas mitocondrias son más esbeltas que las de otras células, y en ocasiones tienen las crestas orientadas longitudinalmente en lugar de transversalmente. Las mitocondrias de las neuronas están en constante movimiento a lo largo de los microtúbulos del citoplasma.

La mayoría de las neuronas adultas presentan un único **centríolo,** el cual se asocia con el cuerpo basal de un cilio primario.

Inclusiones

Las inclusiones localizadas en los cuerpos de las células neuronales son sustancias inertes, como los pigmentos melanina y lipofuscina, y gotas lipídicas.

Los **gránulos de melanina** de color pardo oscuro a negro se localizan en algunas neuronas en ciertas zonas del SNC (p. ej., sobre todo en la sustancia negra y el *locus caeruleus*) y en los ganglios simpáticos del SNP. Se desconoce la función de estos gránulos en estas localizaciones. Sin embargo, el precursor de este pigmento, la dihidroxifenilalanina o metildopa, también es el precursor de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina. Por lo tanto, se ha sugerido que la melanina se acumula como subproducto de la síntesis de estos neurotransmisores.

La **lipofuscina,** un gránulo de forma irregular con pigmentación parda amarillenta, es más prevalente en neuronas de adultos de mayor edad, y se piensa que es un residuo de la actividad enzimática lisosomal. Los gránulos de lipofuscina aumentan al avanzar la edad e incluso pueden desplazar los orgánulos y el núcleo hacia un lado de la célula, afectando posiblemente a la función celular. En ciertas neuronas del SNC también se pueden observar pigmentos que contienen hierro y que se acumulan con la edad.

En ocasiones se observan **gotas lipídicas** en el citoplasma neuronal que pueden ser consecuencia de un defecto del metabolismo o pueden actuar como reservas energéticas.

En las células neurosecretoras se observan **gránulos secretores** que pueden contener moléculas de señalización.

Componentes del citoesqueleto

Empleando la impregnación argéntica para su visualización en el microscopio óptico, el citoesqueleto neuronal muestra **neurofibrillas** (de hasta 2 µm de diámetro) que recorren todo el citoplasma del soma y que se extienden hasta las prolongaciones. Los estudios que utilizan el microscopio electrónico revelan tres estructuras filamentosas diferentes: **microtúbulos** (24 nm de diámetro), **neurofilamentos** (filamentos intermedios, 10 nm de diámetro) y **microfilamentos** (6 nm de diámetro). Las neurofibrillas que se observan al microscopio óptico posiblemente representen la agrupación de haces de neurofilamentos, lo que viene apoyado por el hecho de que se tiñen con nitrato de plata. Los microfilamentos (filamentos de actina) se asocian con la membrana plasmática. Los microtúbulos de las neuronas son idénticos a los de otras células, excepto porque la **proteína-2 asociada al microtúbulo (MAP-2)** se localiza en el citoplasma del soma y las dendritas, mientras que la **MAP-3** está solamente en el axón.

Dendritas

Las dendritas reciben estímulos de otras células nerviosas.

Las dendritas –y, en algunas neuronas, el cuerpo celular y el extremo proximal del axón– son formaciones receptoras de la membrana plasmática. La mayoría de las neuronas poseen una serie de dendritas, cada una de las cuales se origina en el cuerpo celular, generalmente en forma de un único tronco corto que se ramifica numerosas veces en ramas cada vez más pequeñas, donde el modelo específico de ramificación de las dendritas es característico de cada tipo particular de neurona. La base de la dendrita se origina en el cuerpo celular y contiene el complemento habitual de orgánulos, especialmente mitocondrias, aunque con la notable ausencia del aparato de Golgi (fig. 9.5). Los neurofilamentos de las dendritas se reducen a pequeños haces o a filamentos únicos que pueden tener enlaces con los microtúbulos. La ramificación de las dendritas, que da lugar a numerosas terminaciones sinápticas, permite a la neurona recibir e integrar múltiples impulsos, quizás cientos de miles, como, por ejemplo, en las células de Purkinje del cerebelo. Pequeños abultamientos conocidos como **espinas,** localizados en la superficie de algunas dendritas, les permiten formar sinapsis con los procesos de otras neuronas. El número de estas espinas disminuye con la edad y una mala nutrición, y pueden presentar cambios estructurales en personas con trisomía 13 y trisomía 21 (síndrome de Down) y otros cuadros anómalos. En ocasiones, las dendritas contienen vesículas y son capaces de transmitir impulsos a otras dendritas.

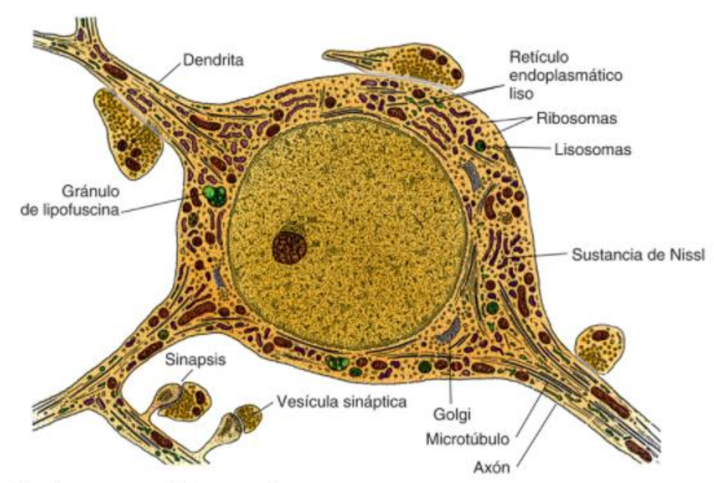


FIG. 9.5 Diagrama de la ultraestructura de un cuerpo celular neuronal. (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

Axones

Los axones transmiten impulsos a otras neuronas o a las células efectoras, es decir, las células del músculo y las glándulas.

El **axón** se origina desde el cuerpo celular en el cono axónico, una región de forma piramidal del soma desprovista de ribosomas y que se localiza normalmente en el lado contrario al del soma desde las dendritas. Aparece como una prolongación única que se extiende normalmente a mayores distancias que las dendritas. En algunos casos, los axones de las motoneuronas pueden tener hasta de 1 m de longitud o incluso más. El grosor del axón varía con el tipo de neurona, siendo relativamente constante para una neurona en concreto. El grosor está relacionado directamente con la velocidad de conducción del impulso nervioso, de modo que cuanto más grueso sea, más rápida será la velocidad de conducción. Los axones pueden tener ramificaciones, conocidas como **ramas colaterales,** que se originan en ángulo recto del tronco axónico (v. fig. 9.3A). Al finalizar, el axón puede ramificarse formando muchas ramas pequeñas **(arborización terminal).**

La porción del axón desde su origen en el cono axónico hasta el inicio de la vaina de mielina se llama ***segmento inicial.*** Al microscopio electrónico se observa que, asociado al segmento inicial del **axolema** (la membrana plasmática del axón), hay una delicada capa electrodensa cuya función es desconocida, pero recuerda la capa localizada en los nódulos de Ranvier (v. apartado «Astrocitos»). Esta zona de la neurona carece de RER y ribosomas, pero aloja abundantes microtúbulos y neurofilamentos que se cree que facilitan la regulación del diámetro del axón. En algunas neuronas, el número de neurofilamentos puede aumentar al triple en el segmento inicial, mientras que el número de microtúbulos solo se incrementa ligeramente. En este segmento inicial, denominado también ***zona de generación de impulsos,*** se suman los impulsos excitadores e inhibidores para determinar si se genera o no un potencial de acción (v. apartado «Generación y conducción de los impulsos nerviosos»).

El axoplasma (citoplasma del axón) contiene porciones cortas de REL, muchos microtúbulos y mitocondrias notablemente estrechas y alargadas. El axón carece de RER y polirribosomas, por lo que su mantenimiento depende del soma. Los microtúbulos se agrupan en pequeños haces en el origen del axón y en el segmento inicial. Sin embargo, distalmente se reorganizan como microtúbulos aislados, uniformemente separados y entremezclados con los neurofilamentos.

El plasmalema de ciertas células neurogliales forma una **vaina de mielina** alrededor de algunos axones, ***axones mielinizados,*** tanto en el SNC como en el SNP (figs. 9.6 y 9.7), mientras que los axones que carecen de vaina de mielina se llaman ***axones no mielinizados*** (fig. 9.8). Los impulsos nerviosos se conducen mucho más rápidamente a lo largo de los axones mielinizados que de los no mielinizados. En el individuo vivo, la vaina de mielina da al axón un aspecto blanco brillante. La presencia de mielina es la que permite la subdivisión del SNC en **sustancia blanca** y **sustancia gris.**

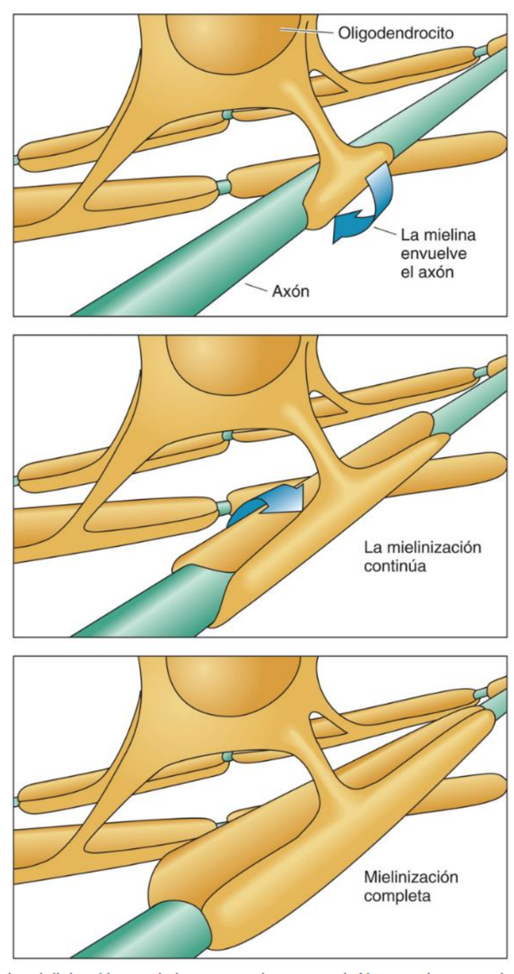


FIG. 9.6 Diagrama esquemático del proceso de mielinización en el sistema nervioso central. Al contrario que en la célula de Schwann del sistema nervioso periférico, cada oligodendrocito es capaz de mielinizar varios axones.

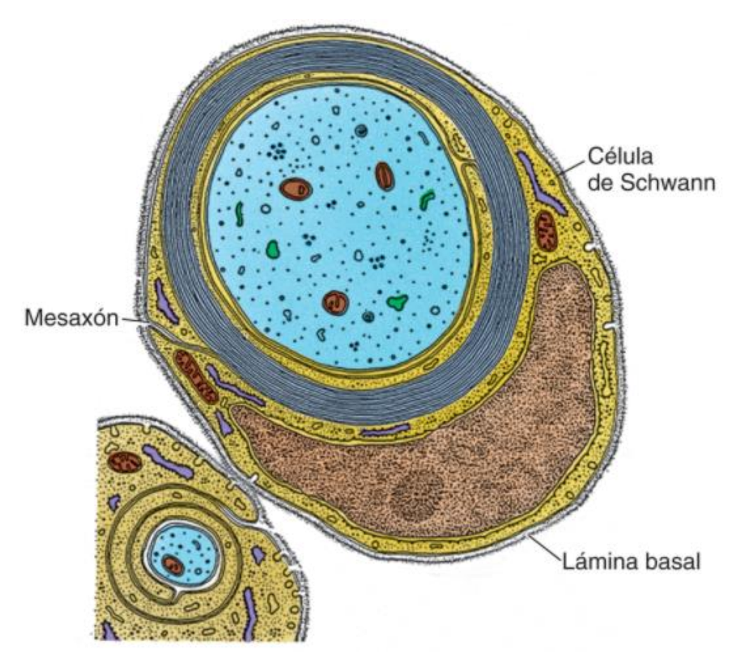


FIG. 9.7 Diagrama de la estructura de una fibra nerviosa mielinizada y su célula de Schwann. (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

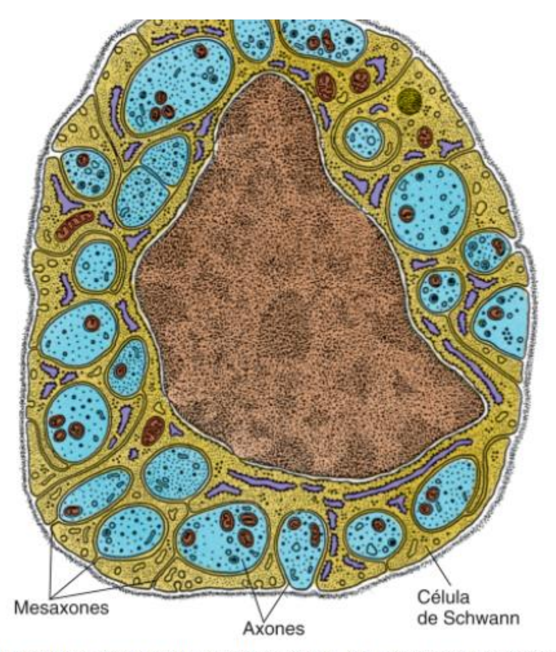


FIG. 9.8 Diagrama de la estructura de una fibra nerviosa no mielinizada. (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

Además de la conducción del impulso nervioso, una función importante del axón es el **transporte axónico** de material entre el soma y las terminaciones axónicas. En el **transporte anterógrado,** la dirección se establece entre el cuerpo celular y la terminación axónica; en el **transporte retrógrado,** la dirección es desde la terminación axónica hasta el soma. El transporte axónico es crucial para las **relaciones tróficas** del axón, así como entre las neuronas y los músculos o las glándulas. Si estas relaciones se interrumpen, las células diana se atrofian.

La velocidad del transporte axonal puede ser rápida, intermedia y lenta. El transporte más rápido (hasta 400 mm/día) tiene lugar en el transporte anterógrado de orgánulos, que se desplazan más rápidamente en el citosol. En el transporte retrógrado, la velocidad más rápida es de unos 200 mm/día, siendo la más lenta de aproximadamente 0,2 mm/día. El transporte axónico que transcurre con una velocidad entre estos dos extremos se considera intermedio.

- El **transporte anterógrado** se usa en la translocación de orgánulos y vesículas, así como de macromoléculas como actina, miosina y clatrina, y de algunas de las enzimas necesarias para la síntesis de neurotransmisores en las terminaciones axónicas.
- Mediante el **transporte retrógrado** regresa material como las subunidades de microtúbulos y neurofilamentos, enzimas solubles y sustancias captadas por endocitosis (p. ej., virus y toxinas), así como moléculas y proteínas pequeñas destinadas para degradación, desde el axón al cuerpo celular.
- El **transporte axónico** no solo distribuye sustancias para la conducción nerviosa y la síntesis de neurotransmisores, sino que también proporciona y asegura el mantenimiento general del citoesqueleto del axón.

Correlaciones clínicas

Ciertos virus utilizan el **transporte axónico retrógrado** (p. ej., virus del herpes y el de la rabia) para diseminarse de una neurona a la siguiente en una cadena neuronal. También es el método por el cual se transportan las toxinas (p. ej., del tétanos) desde la periferia hasta el SNC.

Desde la década de 1970 se ha aprendido mucho acerca de la naturaleza y el funcionamiento de la neurona a través del estudio del mecanismo de transporte axónico retrógrado con el uso de la enzima **peroxidasa de rábano.** De hecho, se ha convertido en una de las técnicas más usadas en el estudio del transporte retrógrado. Cuando se inyecta esta enzima en la terminación axónica, después puede detectarse mediante técnicas histoquímicas que marcan su trayecto hacia el cuerpo celular. En el estudio del transporte axónico anterógrado, los investigadores inyectan aminoácidos marcados radiactivamente en el cuerpo celular y más tarde determinan la radiactividad en las terminaciones axónicas usando la autorradiografía.

Los microtúbulos son importantes para acelerar el transporte anterógrado porque tienen polaridad y su extremo positivo está dirigido hacia la terminación axónica. Los **dímeros de tubulina,** que alcanzan el axoplasma mediante transporte anterógrado, se ensamblan en los microtúbulos en su extremo positivo y se despolimerizan en su extremo negativo. El transporte anterógrado emplea **cinesina,** una proteína motora asociada a los microtúbulos, porque un extremo se fija a una vesícula y el otro extremo interacciona de forma cíclica con un microtúbulo, permitiendo que la cinesina transporte la vesícula a una velocidad aproximada de 3 mm/s. El transporte retrógrado emplea **dineína,** otra proteína motora asociada a los microtúbulos y responsable de mover las vesículas a lo largo de los microtúbulos.

Correlaciones clínicas

Aunque los **tumores neurológicos** suponen aproximadamente el 50% de las lesiones intracraneales, los tumores de neuronas del SNC son poco frecuentes. La mayoría de los tumores intracraneales se originan de las células neurogliales (p. ej., **oligodendrogliomas benignos** y **astrocitomas malignos).** Los tumores que se originan en las células del tejido conjuntivo asociado al tejido nervioso (p. ej., **fibroma benigno** o **sarcoma maligno**) son tumores del tejido conjuntivo y no tienen relación alguna con el sistema nervioso. Los tumores de neuronas del SNP pueden ser extremadamente malignos (p. ej., **neuroblastoma** de la glándula suprarrenal, que afecta sobre todo a lactantes y niños pequeños).

Clasificación morfológica de las neuronas (v. fig. 9.4)

Las neuronas se clasifican morfológicamente en tres tipos fundamentales dependiendo de su forma y de la disposición de sus prolongaciones.

Los tres tipos principales de neuronas son los siguientes:

- Las **neuronas bipolares** poseen dos prolongaciones que se originan en el soma, una única dendrita y un único axón. Las neuronas bipolares se localizan en los ganglios coclear y vestibular, y en el epitelio olfativo de la cavidad nasal.
- Las **neuronas unipolares** (también conocidas como ***neuronas pseudounipolares***) tienen solo una prolongación que se origina en el cuerpo celular, pero esta prolongación se divide en una rama periférica y otra central. La rama central entra en el SNC y la periférica sigue hasta su destino en el cuerpo. Ambas ramas imitan al axón y pueden propagar impulsos nerviosos. La cara terminal de la rama periférica se ramifica y presenta pequeñas terminaciones dendríticas, lo que indica una función receptora. Las neuronas unipolares se desarrollan a partir de neuronas bipolares embrionarias cuyas prolongaciones migran unas frente a otras durante el desarrollo, fusionándose formando una única prolongación que posteriormente se bifurca en las prolongaciones central y periférica ya descritos. Durante la transmisión del impulso, este pasa desde el extremo de la prolongación periférica hasta la prolongación central sin pasar necesariamente por el cuerpo celular. Las neuronas unipolares se localizan en los ganglios de la raíz posterior de la médula espinal y en ganglios sensitivos de los pares craneales.
- Las **neuronas multipolares,** el tipo más frecuente, poseen diversas reorganizaciones de varias dendritas que se originan en el soma, así como un único axón. Las neuronas multipolares están presentes en todo el sistema nervioso, y la mayoría son motoneuronas (llamadas también según la terminología antigua, *neuronas motoras*). Algunas neuronas multipolares se denominan de acuerdo con la morfología del cuerpo (p. ej., células piramidales) o del científico que las describió por primera vez (p. ej., células de Purkinje).

Clasificación funcional de las neuronas

Las neuronas se clasifican funcionalmente en tres tipos: neuronas sensitivas, motoneuronas e interneuronas.

- Las **neuronas sensitivas (aferentes = hacia el SNC)** reciben impulsos sensitivos en sus terminaciones dendríticas y los conducen al SNC para su procesamiento. Las que se localizan en la periferia del cuerpo controlan los cambios del entorno externo, y las que están en el interior del cuerpo controlan el entorno interno.
- Las **neuronas motoras (eferentes = desde el SNC)** se originan en el SNC y conducen los impulsos hasta músculos, glándulas y otras neuronas.
- Las **interneuronas (neuronas intercaladas)** se localizan en su totalidad en el SNC y funcionan como interconectoras o integradoras que establecen redes de circuitos neuronales entre las neuronas sensitivas y las neuronas motoras y otras interneuronas. Con la evolución, el número de neuronas en el sistema nervioso humano ha crecido enormemente, pero el mayor incremento ha afectado a las interneuronas que son responsables de las funciones complejas del organismo.

Células neurogliales

La función de las células neurogliales no solo consiste en aportar soporte físico y metabólico a las neuronas, sino también en su capacidad reguladora.

La **neuroglía** no solo proporciona a las neuronas soporte metabólico y mecánico, sino también protección (fig. 9.9) y regula la propagación de los impulsos neuronales. Se calcula que en el sistema nervioso pueden existir hasta 10 veces más células neurogliales que neuronas. Las células neurogliales tienen mitosis, mientras que las neuronas poseen una capacidad más limitada de división celular. Aunque las células de la neuroglía forman entre sí uniones tipo hendidura, no reaccionan a los impulsos nerviosos ni los propagan, aunque sí ayudan a las neuronas a llevar a cabo la transmisión de la siguiente manera:

- Manteniendo un control de las sinapsis.
- Regulando el flujo del **líquido cefalorraquídeo (LCR)** a través del sustrato encefálico.
- Recuperando los neurotransmisores liberados por las terminaciones axónicas de las neuronas.
- Liberando sustancias **gliotransmisoras,** como trifosfato de adenosina (ATP) y ácido glutámico en la región sináptica, regulando a su vez los procesos que tienen lugar en ella.

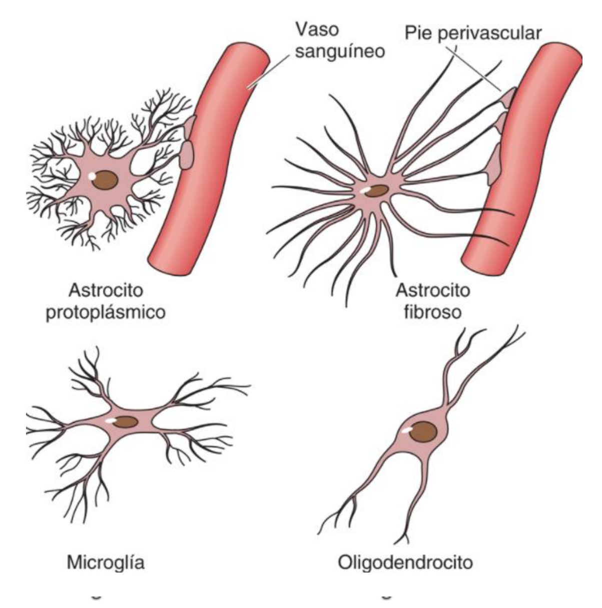


FIG. 9.9 Diagrama de los diversos tipos de células neurogliales (no dibujado a escala).

Las células neurogliales que se encuentran exclusivamente en el SNC son los astrocitos, los oligodendrocitos, la microglía (las células microgliales) y las células ependimarias. Las células de Schwann, aunque están localizadas en el SNP, también se consideran células neurogliales.

Astrocitos

Los astrocitos aportan soporte estructural y metabólico a las neuronas y actúan como captadores de iones y de los neurotransmisores liberados por las neuronas al espacio extracelular.

Los **astrocitos** son las células neurogliales de mayor tamaño y existen dos tipos diferentes: 1) los astrocitos protoplásmicos localizados en la sustancia gris del SNC, y 2) los astrocitos fibrosos, principalmente en la sustancia blanca del SNC. En micrografías ópticas es difícil distinguir los dos tipos de astrocitos, lo que ha conducido a algunos investigadores a sugerir que pueden ser las mismas células funcionalmente distintas en diferentes entornos. Las micrografías electrónicas muestran haces citoplásmicos distintivos de filamentos intermedios de 8 a 11 nm compuestos por la **proteína fibrilar glial ácida,** que es exclusiva de los astrocitos.

Los **astrocitos protoplásmicos** son células de forma estrellada que presentan abundante citoplasma, un núcleo grande y muchas prolongaciones ramificadas cortas (figs. 9.10 y 9.11). Los extremos de algunas prolongaciones terminan como **pedicelos (pies vasculares)** que entran en contacto con los vasos sanguíneos. Otros astrocitos se sitúan adyacentes a los vasos sanguíneos con su cuerpo celular contactando con la pared vascular. Además, otros astrocitos protoplásmicos situados cerca del encéfalo o de la superficie de la médula espinal presentan pedicelos que contactan con la piamadre, formando la **membrana pía-glial.** Este tipo de astrocitos también intervienen en la regulación del flujo del LCR a través del encéfalo (v. apartado «Líquido cefalorraquídeo»). Algunos astrocitos protoplásmicos más pequeños adyacentes a los cuerpos celulares neuronales son una forma de células satélite.

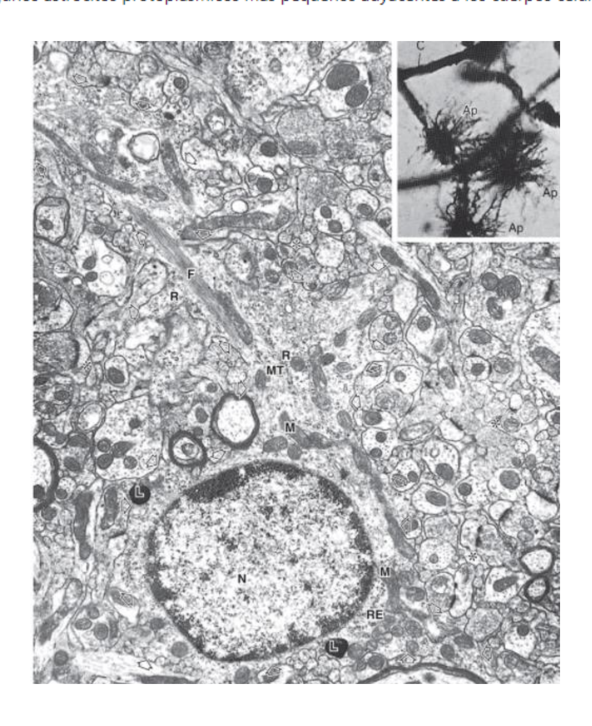


FIG. 9.10 Micrografía electrónica de un astrocito protoplásmico (×11.400). Obsérvense el núcleo (N), los filamentos (F), las mitocondrias (M), los microtúbulos (MT), los ribosomas libres (R) y el retículo endoplasmático (RE). También se identifican dos lisosomas (L) en las prolongaciones de la neuroglía. Obsérvense los límites celulares irregulares indicados por *puntas de flecha*. Los *asteriscos* indican prolongaciones de otras células neurogliales del neurópilo. (Tomado de Peters A, Palay SL, Webster HF. *The Fine Structure of the Nervous System*. Philadelphia: WB Saunders; 1976.) Detalle. Micrografía óptica de tres astrocitos protoplásmicos (Ap) muy ramificados que rodean los capilares (C). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

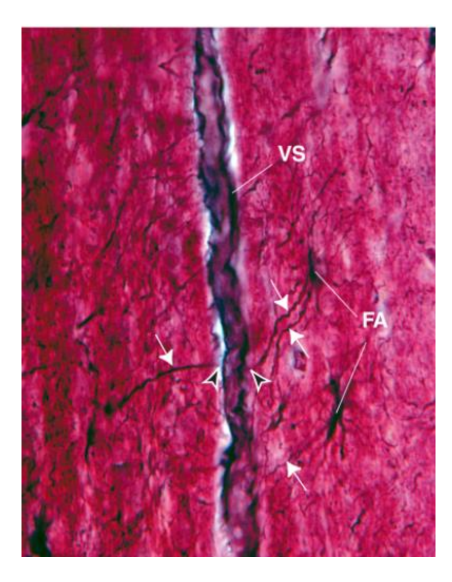


FIG. 9.11 Micrografía a gran aumento de la corteza cerebral humana con tinción argéntica que muestra un vaso sanguíneo (VS) flanqueado por numerosos astrocitos protoplásmicos (FA) con forma de estrella, cuyas cortas prolongaciones *(flechas)* se acercan a la pared del vaso y finalizan allí como pedicelos *(punta de flecha)* (×540).

Los **astrocitos fibrosos** poseen un citoplasma eucromático que contiene unos pocos orgánulos, ribosomas libres y glucógeno, rodeado por su propia lámina basal (fig. 9.12). Las prolongaciones de estas células son largas y en su mayor parte no ramificadas, y se asocian estrechamente con la piamadre y los vasos sanguíneos, pero están separadas de estas estructuras por su propia lámina basal.

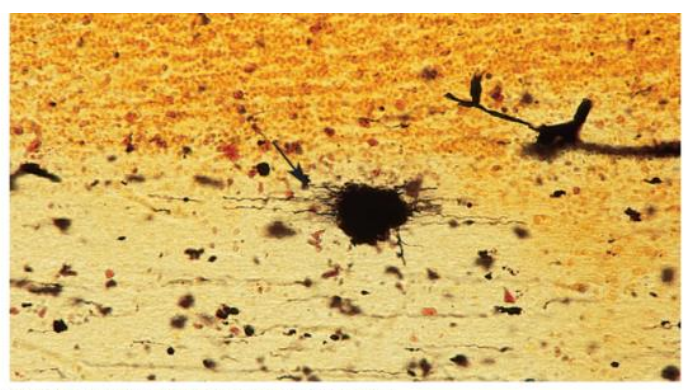


FIG. 9.12 Micrografía óptica de un astrocito fibroso *(flecha)* en el cerebelo humano (×132).

Los astrocitos tienen como función la eliminación de iones, neurotransmisores y restos del metabolismo neuronal, como iones potasio (K^+), glutamato y ácido γ-aminobutírico (GABA), acumulados en el microentorno de las neuronas, especialmente en los nódulos de Ranvier, donde proporcionan una cubierta para el axón. Estas células también contribuyen al metabolismo energético en la corteza cerebral liberando glucosa de sus depósitos de glucógeno a través de la estimulación por parte de los neurotransmisores noradrenalina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*). Los astrocitos localizados en la periferia del SNC forman una capa continua sobre los vasos sanguíneos y pueden ayudar a mantener la **barrera hematoencefálica.** Los astrocitos también son reclutados en las zonas lesionadas del SNC, donde forman tejido cicatricial **(cicatriz glial).**

Oligodendrocitos

Los oligodendrocitos intervienen en el aislamiento eléctrico y en la producción de mielina en el SNC.

Los oligodendrocitos, las células neurogliales de tinción más oscura, se localizan tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca del SNC. Son similares a los astrocitos, pero de menor tamaño, y contienen menos prolongaciones y menor ramificación. Su denso citoplasma contiene un núcleo relativamente pequeño, RER abundante, muchos ribosomas libres y mitocondrias y un aparato de Golgi evidente, así como microtúbulos, especialmente en la zona perinuclear y en las prolongaciones (fig. 9.13). Hay dos tipos de oligodendrocitos, los interfasciculares y los satélite.

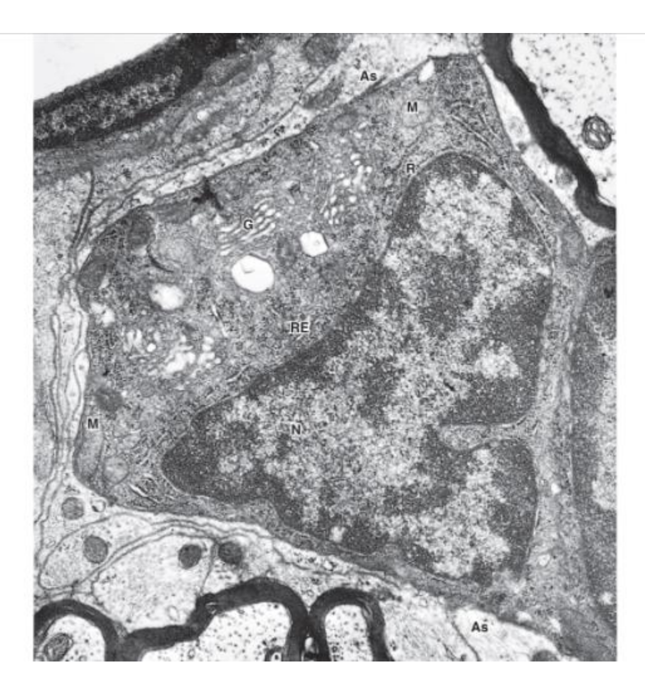


FIG. 9.13 Micrografía electrónica de un oligodendrocito (×2.925). Obsérvense el núcleo (N), el retículo endoplasmático (RE), el aparato de Golgi (G) y la mitocondria (M). Las prolongaciones de los astrocitos fibrosos (As) contactan con el oligodendrocito. *R*, ribosoma. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Los **oligodendrocitos interfasciculares,** localizados en filas junto a los haces de axones, fabrican y mantienen la **mielina** alrededor de los axones en el SNC, la cual sirve para aislarlos (v. figs. 9.6 y 9.14). A diferencia de las células de Schwann del SNP, los oligodendrocitos pueden tener hasta 50 prolongaciones, cada una de las cuales envuelve con segmentos de mielina a una pequeña región **(internódulo)** de un único axón. Durante la síntesis de la mielina, los oligodendrocitos interfasciculares tienen una tasa metabólica muy elevada porque pueden producir diariamente hasta un 300% de su peso en la síntesis de mielina. Una vez finalizada la mielinización de todos los internódulos bajo su control, estas células deben responsabilizarse del destino metabólico de la mielina que han producido.

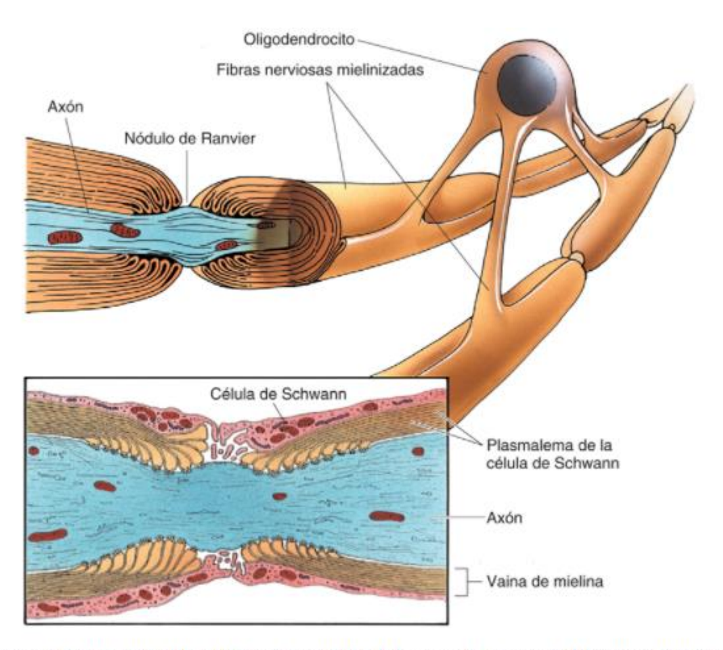


FIG. 9.14 Representación esquemática de la estructura de la mielina en los nódulos de Ranvier de los axones del sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico *(detalle)*.

Los **oligodendrocitos satélite** se yuxtaponen estrechamente con los cuerpos celulares de las grandes neuronas de la sustancia gris. Su función no se conoce completamente, pero parecen controlar el líquido extracelular de alrededor de los cuerpos celulares de las neuronas y, de acuerdo con algunos investigadores, pueden actuar en una capacidad de reserva. Además, si hay necesidad, pueden migrar hacia la sustancia blanca para reponer los oligodendrocitos interfasciculares.

Correlaciones clínicas

La **leucoencefalopatía multifocal progresiva** es una enfermedad vírica poco frecuente pero terminal, causada por un **poliomavirus (virus JC)** que ataca a los oligodendrocitos y causa desmielinización a los axones, especialmente en los lóbulos occipitales y parietales del encéfalo. Aunque el virus JC está presente en casi el 50% de la población adulta de EE. UU., es benigno hasta que el paciente está inmunodeprimido.

La **esclerosis múltiple (EM),** una enfermedad relativamente frecuente que afecta a más de 2,5 millones de personas en todo el mundo (aproximadamente 1 millón en EE. UU.) es 1,5-2 veces más frecuente en las mujeres que en los hombres. Se diagnostica inicialmente en personas de 15-45 años de vida. Al principio, los pacientes se quejan de problemas de visión, dificultad para caminar por pérdida de equilibrio y sensación de hormigueo en los dedos de las manos y de los pies. Estos problemas son el resultado del principal rasgo anatomopatológico de la enfermedad: la desmielinización de los axones en el SNC (nervio óptico, cerebelo, y sustancia blanca del cerebro, médula espinal y pares craneales y espinales). Los rasgos característicos de la EM son episodios de inflamación multifocal aleatoria y edema, seguidos de períodos de remisión que pueden durar desde varios meses hasta décadas. Cada episodio sucesivo puede poner en peligro la vida del paciente. Cualquier episodio aislado de desmielinización puede causar deterioro o malignidad de los nervios afectados y conducir a la muerte en cuestión de meses. Se piensa que la desmielinización se debe a una reacción inmunitaria en la que los linfocitos T atacan y destruyen la vaina de mielina que recubre los axones. Estudios más recientes demuestran que la oligodendropatía es la causa principal de la EM y que la reacción de los linfocitos T es una respuesta secundaria que empeora la destrucción de la mielina. Sin embargo, si se administra un fármaco que impide que los linfocitos B presenten autoantígenos específicos a los linfocitos T o que impida la entrada de los linfocitos T al SNC, puede reducirse el grado de oligodendropatía y la EM del paciente puede aliviarse hasta cierto punto. Lamentablemente, los fármacos actuales solo pueden reducir las recaídas y no son capaces de curar la enfermedad. Otra estrategia que se está explorando es el efecto de la flora microbiana intestinal sobre los pacientes con EM. Se ha demostrado que los pacientes con EM tienen concentraciones mucho más altas de *Acinetobacter* y de *Akkermansia,* así como concentraciones mucho menores de *Parabacteroides* que sus homólogos sanos. Cuando se transfieren bacterias intestinales de pacientes con EM al intestino de ratones que han tenido un cuadro parecido a la EM, la evolución de los ratones empeora significativamente. Cuando los ratones reciben flora intestinal de personas sanas, se mantienen sanos. Se están llevando a cabo estudios con el fin de examinar los efectos de la microbiota intestinal sobre la EM.

Células microgliales

La microglía está formada por miembros del sistema fagocítico mononuclear.

Las **células microgliales,** células pequeñas con tinción oscura y que recuerdan vagamente a los oligodendrocitos, presentan escaso citoplasma y un núcleo ovalado o triangular, así como prolongaciones cortas e irregulares con numerosas espinas. Estas células son fagocitos que se originan en la médula ósea y que forman parte de la población de células fagocíticas mononucleares, cuya función es la eliminación de restos celulares y de estructuras dañadas en el SNC. Las células microgliales también protegen el sistema nervioso de virus y microorganismos y de la formación de tumores. Cuando se activan por la presencia de patógenos o neuronas dañadas en su vecindad, secretan la citocina **interferón γ** que activa otras células microgliales. Estas células también liberan moléculas de señalización para reclutar linfocitos T al SNC y que después les presentan epítopos, actuando como células presentadoras de antígeno. La microglía también reconoce a las **proteínas C1q** y **C3 asociadas al complemento** y destruye las sinapsis que expresan estas proteínas. Esto es especialmente relevante durante el desarrollo del encéfalo, donde las neuronas forman un gran número de sinapsis, y muchas de ellas son innecesarias estando marcadas por la C1q y/o la C3.

Correlaciones clínicas

1. Gran cantidad de células microgliales se encuentran en el encéfalo de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) causado por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1). Aunque el VIH-1 no ataca a las neuronas, sí lesiona las células microgliales, las cuales secretan citocinas neurotóxicas.
2. La proteína C1q asociada al complemento parece desarrollarse en las sinapsis a medida que el individuo envejece, lo que da lugar a la activación de la microglía y la consiguiente destrucción de estas sinapsis. Es posible que, después de destruir suficientes sinapsis pertenecientes a una determinada neurona, esta también acabe degenerando.

Células ependimarias

Las **células ependimarias (ependimocitos)** son células epiteliales cilíndricas o cúbicas que recubren los ventrículos del encéfalo y el conducto central de la médula espinal, y derivan del neuroepitelio embrionario. Su citoplasma contiene abundantes mitocondrias y haces de filamentos intermedios. En algunas regiones poseen cilios que facilitan el movimiento del LCR.

En las zonas donde el tejido nervioso es delgado, las células ependimarias forman una **membrana limitante interna** que recubre el ventrículo y una **membrana limitante externa** localizada por debajo de la piamadre. Las modificaciones de algunas células ependimarias en los ventrículos encefálicos contribuyen a la formación del **plexo coroideo,** que es responsable de la secreción y mantenimiento de la composición química del LCR.

Los **tanicitos,** células ependimarias especializadas, extienden sus prolongaciones al hipotálamo, donde terminan cerca de los vasos sanguíneos y las células neurosecretoras. Se cree que los tanicitos transportan el LCR hasta estas células neurosecretoras y, posiblemente bajo el control de la adenohipófisis, pueden responder a cambios en los niveles hormonales en el LCR liberando productos de secreción a los capilares de la eminencia media.

Células de Schwann

Las células de Schwann forman en el SNP la cubierta mielinizada y no mielinizada de los axones.

Al contrario que otras células neurogliales, las **células de Schwann** se localizan en el sistema nervioso periférico, donde envuelven los axones formando cubiertas tanto mielinizadas como no mielinizadas. Los axones del SNP que tienen una cubierta de mielina a su alrededor se denominan ***nervios mielinizados.***

La microscopia electrónica ha revelado que la mielina es el plasmalema de las células de Schwann individuales organizado en forma de vaina que envuelve varias veces a un segmento pequeño del axón. El axolema queda expuesto donde las células de Schwann adyacentes forman segmentos de mielina adyacentes. Estas regiones expuestas se llaman ***nódulos de Ranvier*** (fig. 9.14) y la región entre dos nódulos adyacentes se conoce como **segmento internodular,** que tienen una longitud que varía entre 200 y 1.000 µm. Al microscopio óptico se ha visto en la vaina de mielina de cada segmento internodular la presencia de varias hendiduras oblicuas en forma de cono llamadas ***hendiduras (incisuras) de* Schmidt-Lanterman,** las cuales, cuando se observan al microscopio electrónico, corresponden al citoplasma de la célula de Schwann atrapado entre las láminas de mielina.

A lo largo de cada axón hay un gran número de nódulos de Ranvier y cada uno de estos nódulos está enriquecido en **canales iónicos de Na^+ dependientes de voltaje.** Esta característica permite una transmisión del impulso conocida como ***conducción saltatoria.*** Sin embargo, los internódulos tienen pocos o ninguno de estos canales (v. apartado «Generación y conducción de los impulsos nerviosos»).

La porción externa de las células de Schwann está cubierta por una lámina basal que se adentra en los nódulos de Ranvier. Por tanto, cada célula de Schwann está rodeada por una lámina basal, al igual que el axón expuesto en el nódulo de Ranvier. Después de una lesión nerviosa, el nervio en regeneración es guiado por la lámina basal hacia su correcta localización.

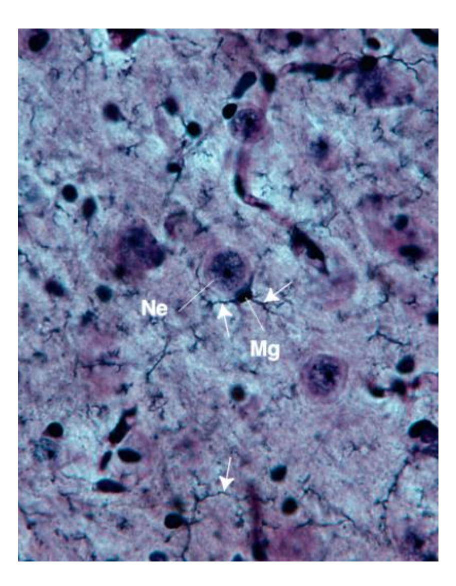


FIG. 9.15 Micrografía a gran aumento de la corteza cerebral humana con tinción argéntica que muestra somas neuronales (Ne) rodeados por microglía (Mg) cuyas cortas prolongaciones *(flechas)* emergen en todas direcciones (×540).

A medida que la membrana plasmática forma una espiral alrededor del axón, se producen en espiral una serie de líneas densas y anchas que alternan con líneas más estrechas y menos densas separadas por intervalos de 12 nm. La línea más ancha (3 nm de anchura) se conoce como ***línea densa principal,*** la cual representa las *superficies citoplásmicas* fusionadas de la membrana plasmática de la célula de Schwann. La **línea intraperiódica** más estrecha representa la yuxtaposición de las *hemimembranas externas* de la membrana plasmática de la célula de Schwann. La microscopia electrónica de alta resolución ha revelado pequeños espacios en la línea intraperiódica entre las capas espirales de la vaina de mielina llamados ***espacios intraperiódicos.*** Estos espacios probablemente permiten el acceso de pequeñas moléculas hacia el axón. La región de la línea intraperiódica que está en contacto íntimo con el axón se conoce como ***mesoaxón interno.*** Su cara más externa, la que está en contacto con el cuerpo de la célula de Schwann es el **mesoaxón externo** (v. figs. 9.7 y 9.16).



FIG. 9.16 Micrografía electrónica de un nervio periférico mielinizado. Obsérvense el mesaxón interno (i) y externo (e), así como el citoplasma y el núcleo de la célula de Schwann. (Tomado de Jennes L, Traurig HH, Conn PM. *Atlas of the Human Brain*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.)

El proceso de **mielinización,** por el cual la célula de Schwann localizada en el SNP (o el oligodendrocito localizado en el SNC) envuelve concéntricamente su membrana plasmática alrededor del axón para formar la vaina de mielina, no se conoce bien. Se cree que comienza cuando la célula de Schwann envuelve al axón y, en cierta manera, envuelve su membrana alrededor del axón. La envoltura puede implicar más de 50 vueltas. Durante este proceso, el citoplasma se exprime hacia el cuerpo de la célula de Schwann, poniendo las superficies citoplásmicas de las membranas en contacto entre sí y formando la línea densa principal que forma la espiral de la vaina de mielina. Una sola célula de Schwann mieliniza solo un internódulo de un único axón (solamente en el SNP); los oligodendrocitos pueden mielinizar un internódulo de hasta 50 axones distintos (solo en el SNC).

Los nervios no se mielinizan todos al mismo tiempo durante el desarrollo. De hecho, el inicio y la finalización de la mielinización varían considerablemente en las diferentes zonas del sistema nervioso. Esta variación parece correlacionarse con la función. Por ejemplo, los nervios motores están mielinizados casi completamente en el nacimiento, mientras que las raíces sensitivas no se mielinizan hasta varios meses después. Algunos tractos nerviosos y axones comisurales del SNC no se mielinizan completamente hasta transcurridos varios años después del nacimiento.

Algunos axones del SNP no están envueltos por las capas de mielina tan características de los axones mielinizados. Estos axones no mielinizados están rodeados por una sola capa de la membrana plasmática de la célula de Schwann y por su citoplasma (v. fig. 9.8). Aunque una única célula de Schwann solo puede mielinizar un axón, varios axones no mielinizados pueden estar cubiertos por una sola célula de Schwann.

Correlaciones clínicas

La **radioterapia** puede conducir a desmielinización del encéfalo o la médula espinal cuando durante el tratamiento estas estructuras se encuentran en el campo de radiación. Las sustancias tóxicas, como las utilizadas en la **quimioterapia** para el cáncer, también pueden producir desmielinización, dando lugar a problemas neurológicos.

El **síndrome de Guillain-Barré** es un trastorno inmunitario que produce la inflamación y la rápida desmielinización de los nervios periféricos y motores que se originan en las raíces anteriores de la médula espinal. Esta enfermedad se asocia con una reciente infección digestiva, especialmente por *Campylobacter jejuni*. El lipopolisacárido de *Campylobacter* contiene epítopos de tipo gangliósido similares a algunos de los lípidos presentes en la mielina y por ello desencadenan una respuesta autoinmunitaria que da lugar a la desmielinización axónica. Un síntoma de esta enfermedad es la debilidad muscular en las extremidades, que alcanza su punto álgido en pocas semanas, seguida de un trastorno desmielinizante más grave en la inervación del diafragma que al principio dificulta la respiración y finalmente la imposibilita. El reconocimiento precoz del trastorno seguido de fisioterapia, tratamiento respiratorio y con inmunoglobulinas puede revertir completamente la enfermedad.

Generación y conducción de los impulsos nerviosos*

Los impulsos nerviosos se producen en la zona de generación de impulsos de la neurona y se conducen a lo largo del axón hasta la terminación axónica.

Los impulsos nerviosos son señales eléctricas que se generan de inmediato en una zona del cono axónico, la ***zona de generación de impulsos,*** que es extraordinariamente rica en canales de sodio dependientes de voltaje. Como resultado de la **despolarización de la membrana,** los impulsos se conducen a lo largo de la longitud del axón hasta su terminación axónica. La transmisión de los impulsos desde las terminaciones de una neurona hasta otra neurona, una célula muscular o una glándula tiene lugar en la sinapsis (v. apartado «Sinapsis y transmisión del impulso nervioso»).

Las neuronas y otras células están **polarizadas** eléctricamente con un **potencial de reposo** de aproximadamente −70 mV a través de la membrana plasmática (esto significa simplemente que el citoplasma adyacente a la membrana plasmática neuronal es *menos positivo* que el líquido extracelular que baña la cara externa del plasmalema de la neurona), aunque en las células musculares más pequeñas y en las pequeñas fibras nerviosas este diferencial puede ser tan bajo como de −40 a −60 mV. Este potencial se origina debido a la diferente concentración de iones dentro y fuera de la célula. En las células de mamíferos, la concentración de iones potasio (K^+) es mucho más alta dentro que fuera de la célula, mientras que la concentración de iones sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-) es mucho más alta fuera que dentro de la célula.

Los **canales de pérdida (o goteo) de iones K^+** del plasmalema permiten un flujo relativamente continuo de iones K^+ al exterior de la célula a favor de su gradiente de concentración (fig. 9.17). Aunque el canal de pérdida de iones K^+ permite la entrada de iones Na^+ en la célula, el cociente potasio/sodio es de 100:1, de modo que salen de la célula muchos más iones K^+ que entran iones Na^+. Por lo tanto, fuera de la membrana plasmática se acumula una pequeña carga neta positiva. Aunque el mantenimiento del potencial de reposo depende principalmente de los canales de pérdida de iones potasio, la **bomba iónica Na^+-K^+** de la membrana plasmática ayuda activamente impulsando iones Na^+ hacia el exterior de la célula e iones K^+ al interior. Por cada tres iones sodio que salen en la célula, entran dos de potasio, contribuyendo de este modo a la diferencia de potencial entre los dos lados de la membrana.

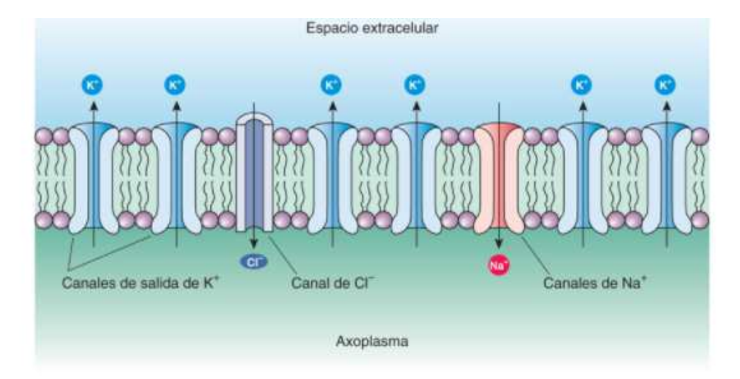


FIG. 9.17 Diagrama esquemático de la generación del potencial de reposo en una neurona. Señalar que los canales de salida del ion potasio (K^+) superan en número a los de sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-); en consecuencia, pueden salir más iones K^+ de la célula que iones Na^+ o Cl^- pueden entrar. Puesto que existen más iones positivos fuera que dentro de la célula, el exterior es más positivo que el interior y establece una diferencia de potencial a través de la membrana. No se muestran los canales iónicos y las bombas iónicas que no son directamente responsables del establecimiento del potencial de reposo de la membrana.

En la mayoría de las células, el potencial de la membrana plasmática generalmente es constante. En las neuronas y las células musculares, sin embargo, el potencial de membrana puede sufrir cambios controlados, que hacen que estas células sean capaces de conducir una señal eléctrica de la siguiente forma:

1. La estimulación de una neurona produce la apertura de los **canales iónicos de Na^+ dependientes de voltaje** en una pequeña región de la membrana y da lugar a la entrada de iones Na^+ en la célula en esa zona (fig. 9.18). Así pues, la sobreabundancia de iones Na^+ en el interior de la célula causa una **inversión del potencial de reposo** (es decir, la cara citoplásmica de la membrana plasmática se hace positiva en relación con su cara extracitoplásmica), y se dice que la membrana está **despolarizada.**

2. La despolarización inactiva a los canales iónicos de Na^+ durante 1 a 2 ms, un fenómeno conocido como ***período refractario.*** Este es el tiempo durante el cual, determinados canales de Na^+ pernanecen inactivos, lo que implica que no pueden abrirse ni cerrarse, impidiendo que los iones Na^+ puedan atravesarlos. La capacidad para impedir que los iones de Na^+ pasen a través del canal iónico se debe a que estos canales tienen dos compuertas. La extracitoplásmica **(compuerta de activación)** que se abre como resultado de la despolarización de la membrana plasmática y permanece abierta mientras la membrana está despolarizada; la otra, la intracitoplásmica **(compuerta de inactivación)** se cierra unos pocos milisegundos después de la apertura de la compuerta de activación. Por ello, aunque la compuerta de activación siga abierta, los iones Na^+ ya no pueden entrar ni salir de la célula a través de la compuerta de inactivación cerrada.
3. Durante el período refractario, los **canales iónicos de K^+ dependientes de voltaje** se abren (obsérvese que estos son diferentes de los **canales iónicos de pérdida de K^+** descritos anteriormente), y permiten la salida de iones K^+ desde la célula hacia el líquido extracelular, restableciendo de este modo el potencial de reposo de la membrana. Sin embargo, puede haber un breve período de **hiperpolarización.**
4. Una vez restablecido el potencial de reposo, los canales iónicos de K^+ dependientes de voltaje se cierran y el período refractario finaliza con el cierre de la compuerta de activación y la apertura de la compuerta de inactivación del canal iónico de Na^+ dependiente de voltaje.

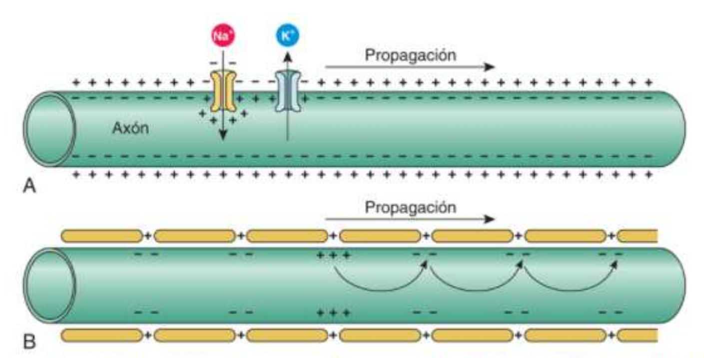


FIG. 9.18 Diagrama esquemático de la propagación del potencial de acción en un axón no mielinizado (A) y en uno mielinizado (B) (v. texto).

El ciclo de despolarización de la membrana, repolarización y retorno al potencial de reposo se llama **potencial de acción,** una respuesta todo o nada que puede ocurrir con una frecuencia de 1.000 veces/s. La despolarización de la membrana que tiene lugar con la apertura de los canales iónicos de Na^+ dependientes de voltaje en un punto del axón se extiende pasivamente a corta distancia y desencadena la apertura de los canales adyacentes, produciendo la generación de otro potencial de acción. De esta manera se produce la **onda de despolarización** o **impulso** a lo largo del axón. En vivo, un impulso solo se propaga en una dirección, desde la zona de despolarización inicial hacia la terminación axónica, lo que se conoce como **conducción ortodrómica.** La inactivación de los canales iónicos de Na^+ durante los períodos refractarios evita la propagación retrógrada de la onda de despolarización, conocida como **conducción antidrómica.** En un **axón no mielinizado,** el impulso viaja lentamente, porque depende de los canales de sodio que están adyacentes entre sí. En la fibra mielinizada, el impulso viaja mucho más rápido, porque salta de un nódulo de Ranvier al siguiente, la llamada ***conducción saltatoria,*** sin afectar a la membrana de los internódulos. Como se comentó anteriormente, los nódulos de Ranvier tienen una rica provisión de **canales iónicos de Na^+ dependientes de voltaje,** mientras que los internódulos poseen muy pocos o ninguno.

Correlaciones clínicas

Las terminaciones de las prolongaciones periféricas de las neuronas sensitivas que transmiten la sensibilidad dolorosa expresan un tipo muy específico de canales de Na^+ conocidos como $Na_V1.7$. Cuando se estimula la terminación de una de estas fibras nerviosas, se abren los canales $Na_V1.7$, permitiendo el desplazamiento de los iones Na^+ al interior de la célula y por tanto iniciando la propagación de un impulso nervioso. El descubrimiento de estos canales generó una explosión investigadora para encontrar fármacos dirigidos específicamente a ellos y lograr analgesia/anestesia sin afectar al resto de canales de sodio de la zona.

Una teoría alternativa sobre la generación y la conducción de los impulsos nerviosos

Durante varios años se ha propuesto una generación y transmisión de los impulsos nerviosos de tipo mecánico en vez de la del tipo eléctrico. Esta teoría, conocida como **teoría del solitón,** sugiere que en lugar de una onda de despolarización eléctrica, una onda de choque discurre por todo el axón. A medida que esta onda progresa, ocasiona una transformación física de la bicapa lipídica desde una fase fluida a una fase líquida-cristalina. A medida que sucede esto, el axolema se ensancha y libera calor, hasta que la onda de choque progresa a lo largo del axón y la bicapa lipídica regresa a su fase fluida reabsorbiendo el calor liberado. La ventaja de la teoría del solitón es que explica mejor cómo los anestésicos impiden la transmisión de los impulsos dolorosos. Esta teoría sugiere que los anestésicos impiden que la fase fluida de la bicapa lipídica entre en la fase líquida-cristalina.

Hay que recalcar que la teoría del solitón no ha recibido apoyo alguno por parte de la mayoría de los investigadores que estudian la propagación de los impulsos nerviosos, aunque el cambio de fase de la membrana y la liberación y reabsorción del calor de la teoría tienen aún que comprobarse.

Sinapsis y transmisión del impulso nervioso

Las sinapsis son las zonas de transmisión del impulso entre las células presinápticas y postsinápticas.

Las **sinapsis** son las zonas donde se transmiten los impulsos nerviosos desde una célula presináptica (una neurona) hasta una célula postsináptica (otra neurona, una célula muscular o una célula glandular). Por tanto, las sinapsis permiten la comunicación de las neuronas entre sí y con las células efectoras (musculares y glandulares). La transmisión de los impulsos en las sinapsis puede efectuarse eléctrica o químicamente.

Aunque las **sinapsis eléctricas** son infrecuentes en mamíferos, están presentes en el tronco del encéfalo, la retina y la corteza cerebral. Las sinapsis eléctricas generalmente están representadas por uniones en hendidura que permiten el movimiento libre de iones pequeños de una célula a otra, generando un flujo de corriente. La transmisión del impulso es mucho más rápida a través de las sinapsis eléctricas que de las sinapsis químicas.

Las **sinapsis químicas** son la forma más frecuente de comunicación interneuronal. La **membrana presináptica** libera uno o más **neurotransmisores** a la **hendidura sináptica,** un pequeño espacio (20-30 nm) localizado entre la membrana presináptica de la primera célula y la **membrana postsináptica** de la segunda célula (fig. 9.19). El neurotransmisor difunde a través de la hendidura sináptica para unirse a los **receptores dependientes de canales iónicos** de la membrana postsináptica. La unión del neurotransmisor a estos receptores inicia la

apertura de los canales iónicos, lo que permite el paso de ciertos iones a través de la membrana postsináptica y la inversión de su potencial de membrana. *Los neurotransmisores no llevan a cabo los fenómenos de reacción en la membrana postsináptica; simplemente activan la respuesta.*

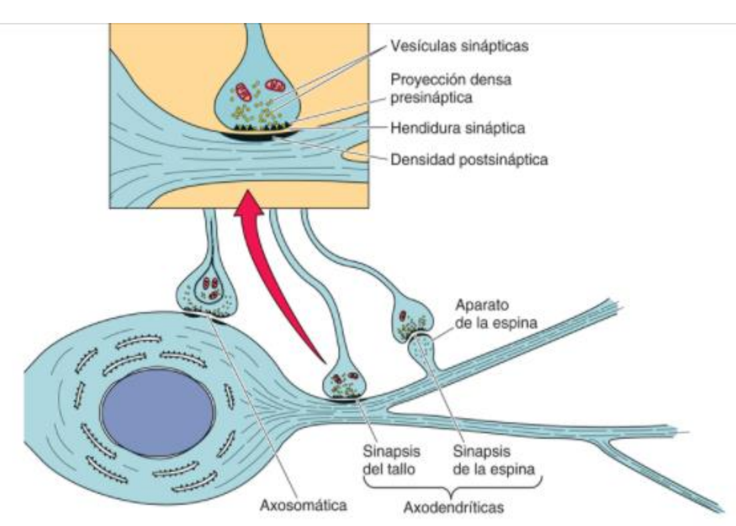


FIG. 9.19 Diagrama esquemático de los diversos tipos de sinapsis.

Cuando un estímulo sináptico despolariza la membrana postsináptica hasta un determinado umbral que desencadena un potencial de acción, se le llama ***potencial postsináptico excitador.*** Un estímulo sináptico que produce el mantenimiento o el incremento del potencial de membrana ***hiperpolarizándolo*** se denomina ***potencial postsináptico inhibidor.***

Se han observado diversos tipos de contacto sináptico entre las neuronas, siendo los más frecuentes la **sinapsis axodendrítica** (entre un axón y una dendrita), la **sinapsis axosomática** (entre un axón y un soma), la **sinapsis axoaxónica** (entre dos axones) y la **sinapsis dendrodendrítica** (entre dos dendritas; figs. 9.19 a 9.21).

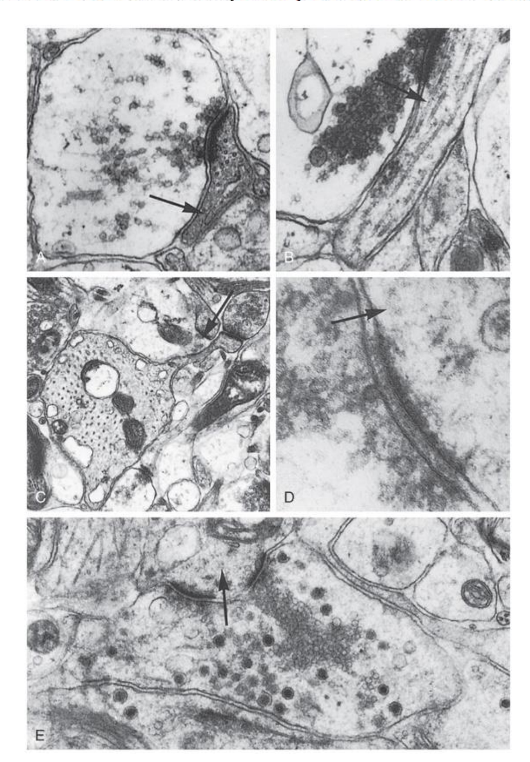


FIG. 9.20 Micrografías electrónicas de sinapsis. La *flecha* indica la dirección de la transmisión. (A) Sinapsis axodendrítica. Las vesículas presinápticas están localizadas a la izquierda (×37.600). (B) Sinapsis axodendrítica. Obsérvense los neurotúbulos en la dendrita (×43.420). (C) Dendrita en sección transversal. Obsérvese la sinapsis (×18.800). (D) Sinapsis axodendrítica. Obsérvese la vesícula presináptica fusionada con el axolema (×76.000). (E) Terminación axónica con vesículas sinápticas claras y vesículas con núcleo denso (×31.000). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

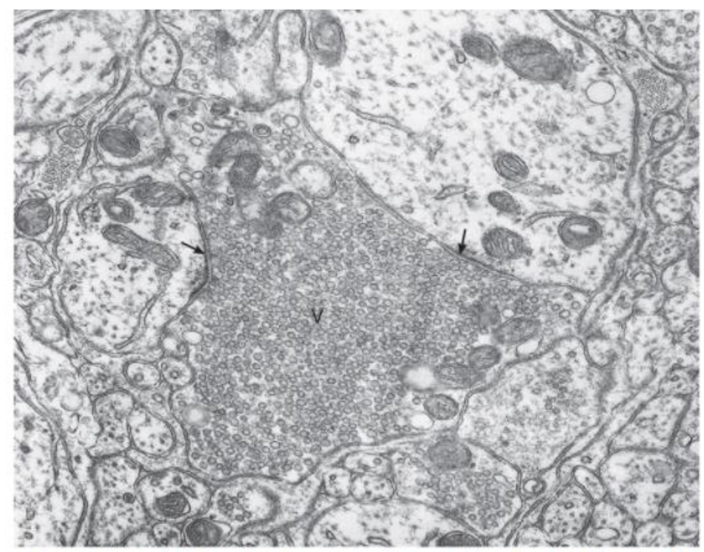


FIG. 9.21 Micrografía electrónica de una sinapsis axodendrítica. Obsérvense las numerosas vesículas sinápticas (V) en la terminación axónica que hacen sinapsis con dendritas y las hendiduras sinápticas en estas zonas *(flechas)*. (Tomado de Jennes L, Traurig HH, Conn PM. *Atlas of the Human Brain.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.)

Morfología sináptica

Las terminaciones axónicas varían en función del tipo de contacto sináptico. A menudo, el axón forma una expansión bulbosa en su extremo terminal llamada ***botón terminal.*** Otras formas de contacto sináptico en los axones derivan de dilataciones a lo largo del axón llamadas ***botones de paso,*** en los que cada botón puede servir como zona sináptica.

La cara citoplásmica de la **membrana presináptica** contiene mitocondrias, unos pocos elementos del REL y abundantes vesículas sinápticas ensambladas alrededor de la membrana presináptica (fig. 9.21). Las **vesículas sinápticas** son estructuras esféricas (40-60 nm de diámetro) llenas de neurotransmisores que generalmente se sintetizan y empaquetan cerca de la terminación axónica. Los neurotransmisores peptídicos, sin embargo, se sintetizan y acumulan en el cuerpo celular y son transportados a la terminación axónica mediante transporte anterógrado. Las enzimas localizadas en el axoplasma protegen a los neurotransmisores de la degradación.

En la cara citoplásmica de la membrana presináptica también se localizan densidades de forma cónica que se proyectan desde la membrana hacia el citoplasma. Parecen estar asociadas con muchas de las vesículas sinápticas, formando la **zona activa** de la sinapsis. El contenido de las vesículas sinápticas asociadas a la zona activa se libera con la estimulación. Otras vesículas sinápticas, que forman un grupo de reserva, se adhieren a microfilamentos de actina a poca distancia de la zona activa, y migran una vez que las zonas activas están libres. Se sabe que las **moléculas de adhesión celular** tienen una función adicional en esta localización como moléculas de señalización tanto en la cara presináptica como postsináptica de la sinapsis.

La **sinapsina I,** una pequeña proteína que forma un complejo con la superficie de la vesícula, probablemente ayude a la agrupación de las vesículas sinápticas que se mantienen en reserva. Cuando la sinapsina I se fosforila, las vesículas sinápticas se liberan para desplazarse hacia la zona activa y en preparación para la liberación del neurotransmisor; la desfosforilación de la sinapsina I invierte el proceso.

La **sinapsina II** y otra proteína pequeña **(rab3a)** controlan la asociación de las vesículas con los microfilamentos de actina. El acoplamiento de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica está bajo el control de dos proteínas adicionales de las vesículas: **sinaptotagmina** y **sinaptofisina.** Cuando un potencial de acción alcanza la membrana presináptica, inicia la apertura de los **canales iónicos de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje,** permitiendo la entrada de Ca^{2+}. Este flujo de ion Ca^{2+} al interior hace que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana sináptica bajo la influencia de las proteínas **SNARE (receptor SNAP)** (que incluyen **sinaptobrevina, sintaxina** y la **proteína soluble de fijación-fusión y sensible a la *N*-etilmaleimida-25** [*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-fusion protein attachment protein-25,* **SNAP-25**]), liberando por exocitosis el neurotransmisor almacenado hacia la hendidura sináptica.

El consiguiente exceso de membrana se recupera mediante la **endocitosis mediada por clatrina.** El reciclaje de las vesículas sinápticas implica interacciones entre la sinaptotagmina y la **proteína AP-2 de las vesículas cubiertas.** La vesícula endocítica se fusiona con el REL, donde la membrana se recicla continuamente.

Correlaciones clínicas

El microorganismo ***Clostridium botulinum*** produce una proteasa conocida como **neurotoxina B** que rompe específicamente las **proteínas de fusión de las vesículas** sinápticas sinaptobrevina, sintaxina y SNAP-25. La toxina es mortal en cantidades muy pequeñas y puede ingerirse con los alimentos a partir de latas en mal estado o de comida manipulada inapropiadamente. La neurotoxina B bloquea selectivamente la fusión de la vesícula sináptica con la membrana presináptica de las uniones mioneurales, evitando así la exocitosis del neurotransmisor acetilcolina sin afectar a otros aspectos de la función nerviosa. La ausencia de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular da lugar a una parálisis flácida de los músculos esqueléticos. Si esta enfermedad no se diagnostica con prontitud y no se administran antitoxinas, el individuo morirá por insuficiencia respiratoria.

La **membrana postsináptica,** una porción engrosada de la membrana plasmática de la célula postsináptica, contiene los **receptores de neurotransmisores.** El acoplamiento del neurotransmisor con su receptor inicia la **despolarización** (una respuesta excitadora) o la **hiperpolarización** (una respuesta inhibidora) de la membrana postsináptica. Se ha demostrado que la neuroglía incrementa la sinaptogénesis, la eficacia sináptica y el disparo del potencial de acción.

El grosor y la densidad relativos de las membranas presináptica y postsináptica, junto con la anchura de la hendidura sináptica, suelen correlacionarse con la naturaleza de la respuesta. Una densidad postsináptica engrosada y una hendidura sináptica de 30 nm constituyen una **sinapsis asimétrica,** que generalmente es donde se generan las **respuestas excitadoras.** Una baja densidad postsináptica y una hendidura sináptica de 20 nm constituyen una **sinapsis simétrica,** que a menudo es la zona de las **respuestas inhibidoras.**

Neurotransmisores y neuromoduladores

Los neurotransmisores y los neuromoduladores son moléculas de señalización que se liberan en las membranas presinápticas y activan los receptores de las membranas postsinápticas.

Las células del sistema nervioso se comunican en su mayoría mediante la liberación de moléculas de señalización. Las sustancias liberadas contactan con las moléculas receptoras que protruyen del plasmalema de la célula diana, desencadenando una respuesta en dicha célula. Estas moléculas de señalización se denominaron ***neurotransmisores.*** Sin embargo, estas moléculas pueden actuar sobre dos tipos de receptores: 1) los asociados directamente con canales iónicos, y 2) los asociados con proteínas G o receptor-cinasas, que activan un segundo mensajero. Por tanto, las moléculas señalizadoras que actúan como «sistemas de primer mensajero» (es decir, actúan directamente sobre receptores asociados con canales iónicos) se denominan ahora ***neurotransmisores.*** Las moléculas de señalización que evocan el «sistema de segundo mensajero» se denominan ***neuromoduladores*** o ***neurohormonas.*** Puesto que los neurotransmisores actúan directamente, el proceso es rápido, y suele durar menos de 1 ms. Los procesos que usan neuromoduladores son mucho más lentos y pueden durar hasta unos pocos minutos.

Se conocen unos 100 neurotransmisores (y neuromoduladores), clasificados en los cuatro grupos siguientes:

- Transmisores de pequeño tamaño.
- Neuropéptidos.
- Gases.
- Otros.

Los transmisores de pequeño tamaño son de tres tipos principales:

- Acetilcolina (el único de este grupo que no deriva de un aminoácido).
- Aminoácidos: glutamato, aspartato, glicina y GABA.
- Aminas biógenas: monoaminas (serotonina) y las tres catecolaminas: dopamina, **noradrenalina** y adrenalina.

Los **neuropéptidos,** muchos de los cuales son neuromoduladores, forman otro gran grupo. Incluyen:

- Péptidos opiáceos: encefalinas y endorfinas.
- Péptidos digestivos: producidos por células del sistema neuroendocrino difuso: sustancia P, neurotensina y VIP.
- Hormonas liberadoras hipotalámicas: hormona liberadora de tirotropina y somatostatina.
- Hormonas: almacenadas y liberadas por la neurohipófisis (hormona antidiurética y oxitocina).

Ciertos **gases** actúan como neuromoduladores. Son los siguientes:

- Óxido nítrico (NO).
- Monóxido de carbono (CO).

La **otra categoría** de neurotransmisores incluye:

- La anandamida, el 2-araquidonilglicerol y la virodamina, todos los cuales se unen al receptor de cannabinoides.
- El ATP, que se une a los receptores P2X y P2Y.
- La adenosina, que se une a receptores P1 (receptor de adenosina).

Los neurotransmisores más frecuentes se enumeran en la tabla 9.1.

Tabla 9.1

Propiedades de los principales neurotransmisores

Neurotransmisor/ excitador o inhibidor	Precursor	Enzima	Localización en el sistema nervioso	Miscelánea
Acetilcolina/excitador	Acetil-CoA y colina	Colina acetiltransferasa	Unión mioneural; sistema nervioso autónomo; estriado	Se elimina por la enzima acetilcolinesterasa; las neuronas colinérgicas degeneran en la enfermedad de Alzheimer
Glutamato/excitador	Glutamina	Glutaminasa	La mayoría de las neuronas excitadoras en el SNC	Ciclo glutamato-glutamina; excitotoxicidad
GABA/inhibidor	Glutamato	Descarboxilasa del ácido glutámico	Principalmente en circuitos locales interneuronales	Disminución de la síntesis de GABA en el déficit de vitamina B_6
Glicina/inhibidor	Serina	Serina hidroximetil-transferasa	Neuronas de la médula espinal	Actividad bloqueada por la estricnina
Dopamina/excitador	Tirosina (L-Dopa)	Tirosina hidroxilasa	Neuronas de la sustancia negra, núcleo arcuato y tegmento	Se asocia a parkinsonismo; inhibición de la liberación de prolactina; esquizofrenia
Noradrenalina/excitador	Tirosina (dopamina)	Dopamina β-hidroxilasa	Neuronas simpáticas posganglionares; *locus caeruleus*	Se asocia al estado de ánimo y a trastornos del estado de ánimo (manía, depresión, ansiedad y pánico)
Adrenalina/excitador	Noradrenalina	Feniletanolamina- N-metiltransferasa	Médula rostral	No está presente a menudo en el SNC
Serotonina (5-hidroxi-triptamina)/excitador	Triptófano	Triptófano-5-hidroxilasa	Cuerpo pineal; núcleos del rafe del mesencéfalo, bulbo raquídeo, puente	Se asocia a la modulación del sueño; vigilia, comportamientos cognitivos
Sustancia P/excitador	Aminoácidos	Síntesis proteica	Ganglios de la raíz dorsal y del trigémino (fibras δ C y A)	Se compone de 11 aminoácidos; se asocia a la transmisión del dolor
Somatostatina/inhibidor	Aminoácidos	Síntesis proteica	Amígdala, células ganglionares pequeñas y el hipotálamo	Se conoce también como factor inhibidor de la liberación de somatotropina
Endorfina α/inhibidor	Aminoácidos	Síntesis proteica	Hipotálamo; ¿núcleo solitario?	Es menos frecuente en las células que contienen neurotransmisor opioide; actúa en la supresión del dolor
Encefalinas/inhibidor	Aminoácidos	Síntesis proteica	Núcleo del rafe; estriado; sistema límbico; corteza cerebral	El más numeroso en las células que contienen endorfina α y encefalinas; actúa en la supresión del dolor
Dinorfina/inhibidor	Aminoácidos	Síntesis proteica	Hipotálamo; amígdala; sistema límbico	Más numerosa que las células que contienen endorfina α; actúa en la supresión del dolor
ATP/excitador	ADP	Fosforilación oxidativa; glicólisis	Motoneuronas de la médula espinal; ganglios autónomos	Se libera simultáneamente también con numerosos neurotransmisores
Óxido nítrico (NO)/inhibidor	L-arginina	NO sintetasa	Cerebelo; hipocampo; bulbo olfatorio	Relajante del músculo liso y fuerte vasodilatador

Acetil-CoA, acetil coenzima A; *ADP,* difosfato de adenosina; *ATP,* trifosfato de adenosina; *GABA,* ácido γ-aminobutírico; *SNC,* sistema nervioso central.

Correlaciones clínicas

1. La **enfermedad de Huntington (EH)** es una enfermedad hereditaria que se inicia alrededor de la tercera o la cuarta década de vida y que afecta aproximadamente a 30.000 personas en EE. UU., aunque las pruebas genéticas pueden demostrar que hay otras 200.000 personas que pueden heredar el cuadro. Comienza con movimientos espasmódicos involuntarios que progresan y dan lugar a graves distorsiones, demencia y disfunción motora. Se piensa que el trastorno está relacionado con una pérdida de células productoras de **GABA,** un neurotransmisor inhibidor. La mayoría de los pacientes fallece en los 20 años siguientes a los primeros signos de la enfermedad. Parece que la causa de la EH es una mutación del gen Huntingtin, el cual interfiere con la formación normal de nucleoporinas que constituyen los complejos del poro nuclear, alterando el funcionamiento del transporte entre el núcleo y el citoplasma. Aunque no se sabe por qué, las neuronas que suelen verse alteradas por esta mutación residen en la corteza cerebral, el núcleo estriado y los núcleos basales (ganglios basales). El defecto en el funcionamiento del transporte nucleocitoplásmico a través del complejo del poro nuclear a la larga provoca la muerte de estas células, causando la enfermedad de Huntington y el fallecimiento del enfermo.
2. La **enfermedad de Parkinson** es una enfermedad incapacitante relacionada con la ausencia de **dopamina** causada por la degeneración de células productoras de dopamina en la sustancia negra del encéfalo. Se caracteriza por rigidez muscular, temblor constante, bradicinesia (movimientos lentos) y, finalmente, «cara de máscara» y dificultad para los movimientos voluntarios. Los estudios histopatológicos de pacientes que fallecen de enfermedad de Parkinson demuestran de forma constante la presencia de cuerpos de Lewy, gránulos que contienen neurofilamentos, proteína Tau y α-sinucleína en el soma dopaminérgico, lo que sugiere que la presencia de cuerpos de Lewy es indicativa de enfermedad de Parkinson. Aparentemente, el sistema inmunitario considera a la α-sinucleína como un antígeno y las células plasmáticas fabrican anticuerpos contra ella, causando la muerte de las células dopaminérgicas. El tratamiento actual, aunque no supone una curación, consiste en la administración de L-Dopa (levodopa) y carbidopa, que proporcionan un alivio transitorio de las anomalías motoras, aunque las neuronas de la zona afectada continúan muriendo. Hay otras modalidades terapéuticas disponibles, pero ninguna de ellas es curativa.

El funcionamiento de los neurotransmisores parece seguir varios principios. En primer lugar, un neurotransmisor específico puede desencadenar acciones diferentes en distintas circunstancias. Segundo, la naturaleza de los receptores postsinápticos determina el efecto del neurotransmisor sobre las células postsinápticas. La comunicación sináptica frecuentemente implica múltiples neurotransmisores. Además, existen pruebas crecientes de la **transmisión en volumen** como método de comunicación entre las células encefálicas. De acuerdo con este concepto, los «neurotransmisores» químicos y eléctricos que se cree que existen en los espacios extracelulares llenos de líquido entre las células encefálicas activan grupos o campos de células que contienen los receptores específicos en lugar de activar células individualmente. Mientras que la comunicación sináptica es de acción rápida, se piensa que la transmisión en volumen es lenta y podría relacionarse con la función autónoma, el estado de alerta y de conciencia, los cambios en los ritmos encefálicos durante el sueño, la sensibilidad al dolor y el estado de ánimo.

Sistema nervioso periférico

El SNP está formado por los nervios periféricos y los cuerpos celulares neuronales localizados fuera del SNC.

Nervios periféricos

Los **nervios periféricos** son haces de fibras nerviosas (axones) localizados fuera del SNC y rodeados por varios revestimientos de vainas de tejido conjuntivo (figs. 9.22 a 9.25). Estos haces **(fascículos)** pueden observarse a simple vista. Los que están mielinizados aparecen de color blanco debido a la presencia de mielina. Generalmente, cada haz de fibras nerviosas, independientemente de su tamaño, tiene componentes sensitivos y motores y se consideran **nervios mixtos.** Sin embargo, hay algunos nervios que son puramente **sensitivos** y otros que son puramente **motores.**

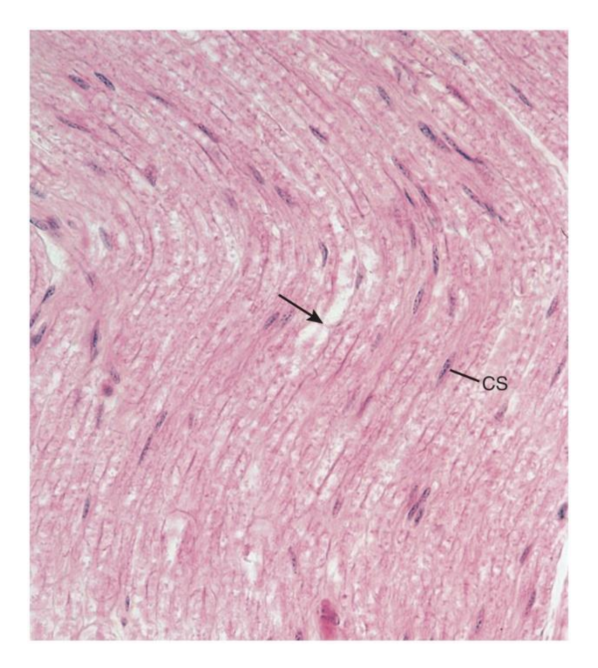


FIG. 9.22 Micrografía óptica de una sección longitudinal de un nervio periférico (×270). Pueden observarse la mielina y los nódulos de Ranvier *(flecha),* así como los núcleos ovalados de las células de Schwann (CS) teñidos ligeramente.

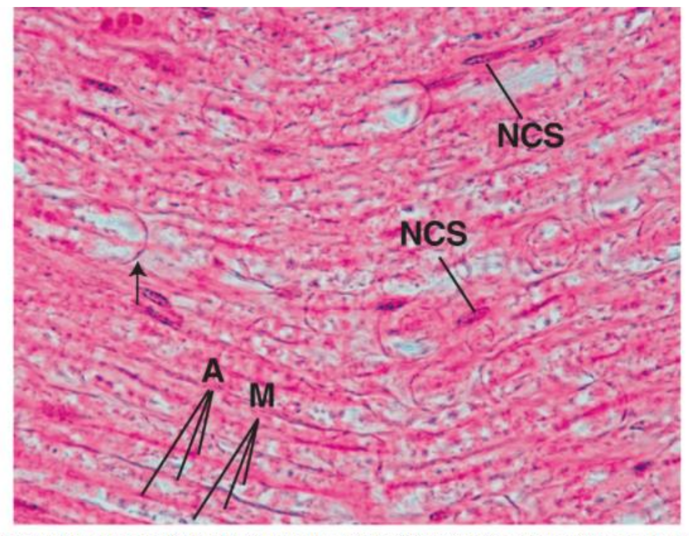


FIG. 9.23 Micrografía óptica a gran aumento de una sección longitudinal de un nervio periférico. Obsérvense los numerosos axones (A) cubiertos de mielina (M) y los núcleos de las células de Schwann (NCS). La *flecha* apunta a un nódulo de Ranvier (×540).

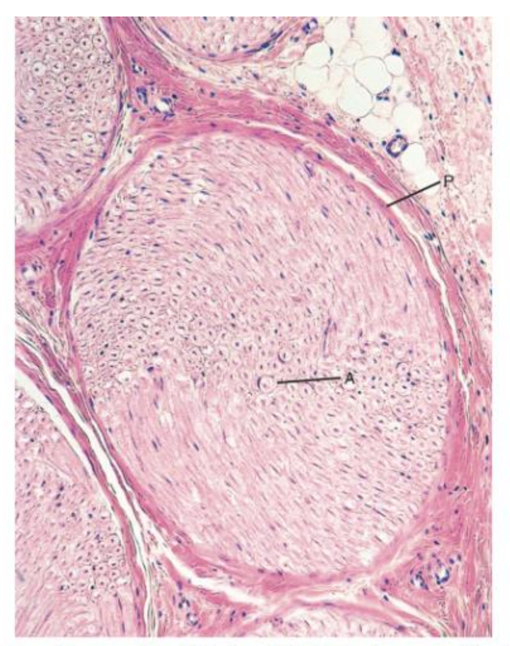


FIG. 9.24 Micrografía óptica de una sección transversal de un nervio periférico (×132). Obsérvense los axones (A) y el perineuro (P) que rodean el fascículo.

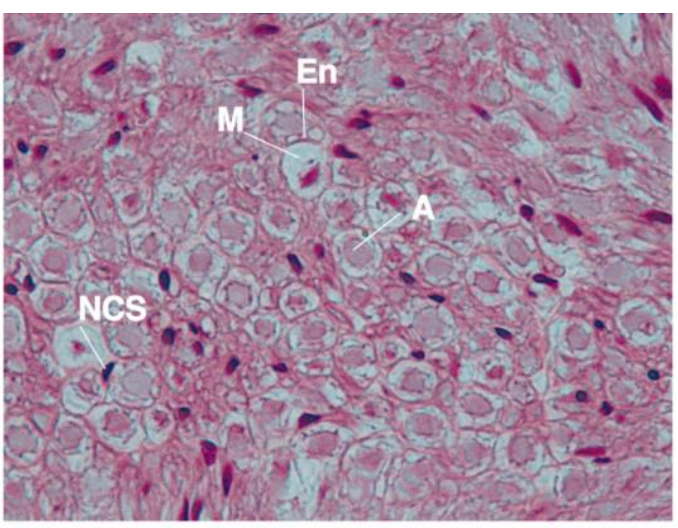


FIG. 9.25 Micrografía óptica a gran aumento de una sección transversal de un nervio periférico. Obsérvese el endoneuro (En) que rodea cada axón (A) mielinizado (M). También se aprecian varios núcleos de la célula de Schwann (NCS) (×540).

Revestimientos de tejido conjuntivo

Los revestimientos de tejido conjuntivo de los nervios periféricos son el epineuro, el perineuro y el endoneuro.

El **epineuro** es la capa más externa de los tres revestimientos de tejido conjuntivo que cubren los nervios (v. fig. 9.26). Está compuesto por tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular que contiene algunas fibras elásticas gruesas. Envuelve la totalidad de los pares craneales y los nervios espinales. Las fibras de colágeno de la vaina están alineadas y orientadas de forma que evitan la lesión por estiramiento excesivo del haz nervioso. El epineuro es más grueso en las zonas donde se continúa con la duramadre que recubre el SNC en la médula espinal y en el encéfalo, donde se originan los nervios espinales y craneales, respectivamente. El epineuro se hace progresivamente más delgado a medida que los nervios se ramifican en sus componentes más pequeños y finalmente desaparece.

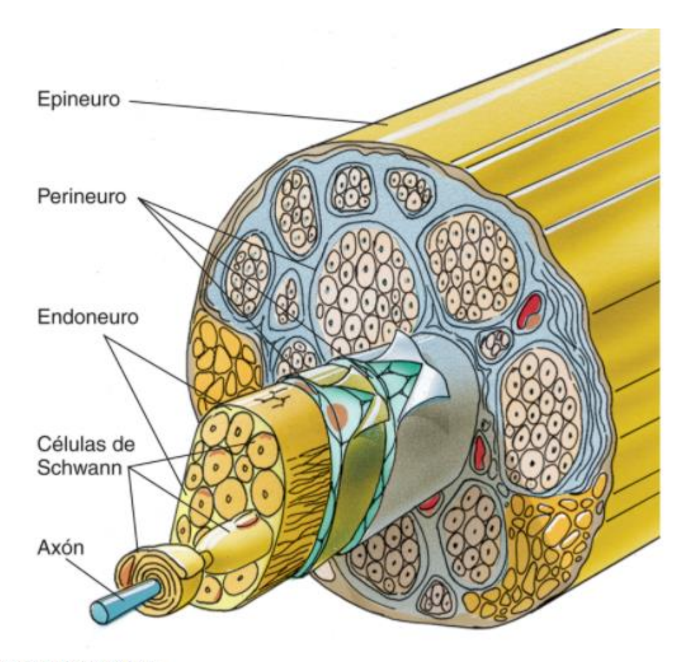


FIG. 9.26 Diagrama de la estructura de un haz nervioso.

El **perineuro,** la capa media de los revestimientos de tejido conjuntivo, cubre cada haz de fibras nerviosas (fascículo) del nervio. El perineuro está formado por tejido conjuntivo denso, pero es más delgado que el epineuro. Su superficie interna está cubierta por varias capas de **células epitelioides** unidas entre sí por **uniones oclusivas** y rodeadas por una lámina basal que aísla el entorno neural, y de esa manera crea una **barrera hematoneural.** Entre las capas de células epitelioides existen escasas fibras de colágeno orientadas longitudinalmente y entrelazadas con unas pocas fibras elásticas. A medida que el fascículo disminuye de diámetro, el grosor del perineuro se reduce progresivamente hasta constituir una lámina de células planas.

El **endoneuro,** la capa más interna de los tres revestimientos de tejido conjuntivo del nervio, rodea las fibras nerviosas individuales **(axones)** y está compuesto por tejido conjuntivo laxo formado por una capa fina de fibras reticulares (producidas por las células de Schwann subyacentes), fibroblastos diseminados, macrófagos, capilares y mastocitos perivasculares bañados en el líquido extracelular. El endoneuro está en contacto con la lámina basal de las células de Schwann. Por tanto, el endoneuro es un compartimento completamente aislado del perineuro y de las células de Schwann. Este aislamiento es un factor importante para la regulación del microentorno de la fibra nerviosa. Cerca de la terminación distal del axón, el endoneuro se reduce a una cantidad escasa de fibras reticulares que rodean la lámina basal de las células de Schwann.

Clasificación funcional de los nervios

Funcionalmente, las fibras nerviosas se clasifican en sensitivas (aferentes), motoras (eferentes) o sensitivas y motoras (mixtas).

Funcionalmente, las fibras nerviosas se dividen en sensitivas **(aferentes)**, motoras **(eferentes)** o mixtas. Las fibras nerviosas sensitivas llevan los impulsos sensitivos desde zonas cutáneas del cuerpo, así como desde las vísceras hacia el SNC para su procesamiento. Las fibras nerviosas motoras se originan en el SNC y llevan impulsos motores hacia los órganos efectores. Las raíces sensitivas y las motoras de los nervios espinales se unen para formar **nervios periféricos mixtos,** los **nervios espinales,** que llevan fibras tanto sensitivas como motoras.

Velocidad de conducción

La **velocidad de conducción** de las fibras nerviosas periféricas depende del grado de mielinización. En los nervios mielinizados, los iones solo pueden cruzar la membrana plasmática axónica en los nódulos de Ranvier, iniciando la despolarización por dos razones:

1. Los canales de Na^+ dependientes de voltaje del plasmalema axónico se agrupan en su mayoría en los nódulos de Ranvier.
2. La vaina de mielina que cubre los internódulos evita el movimiento retrógrado del exceso de Na^+ del axoplasma asociado con el potencial de acción.

Por tanto, el exceso de iones positivos solo puede difundir por el axoplasma hacia el nódulo siguiente, desencadenando allí la despolarización. Como se indicó anteriormente, los potenciales de acción «saltan» de nódulo a nódulo, proceso llamado ***conducción saltatoria*** (v. fig. 9.18B).

Las fibras nerviosas no mielinizadas están rodeadas por una única capa de membrana plasmática y citoplasma de célula de Schwann, lo que les aporta poco aislamiento. Además, los canales de Na^+ dependientes de voltaje están distribuidos a lo largo de toda la longitud de la membrana plasmática del axón. Por ello, la propagación del impulso en las fibras no mielinizadas tiene lugar mediante **conducción continua,** que es más lenta y requiere más energía que la conducción saltatoria de las fibras mielinizadas.

Como se mostró en la tabla 9.2, las fibras nerviosas se clasifican en tres grupos principales de acuerdo con su velocidad de conducción. En las fibras no mielinizadas delgadas, la velocidad de conducción es de 0,5 a 2 m/s, mientras que en las fibras muy mielinizadas varía entre 15 y 120 m/s.

Tabla 9.2

Clasificación de las fibras del nervio periférico

Grupo de fibras	Diámetro (µm)	Velocidad de conducción (m/s)	Función
Fibras de tipo A: muy mielinizadas	1-20	15-120	Fibras de velocidad elevada: dolor agudo, temperatura, tacto, presión, sensibilidad propioceptiva, fibras eferentes somáticas
Fibras de tipo B: menos mielinizadas	1-3	3-15	Fibras de velocidad moderada: aferentes viscerales, autónomas preganglionares
Fibras de tipo C: no mielinizadas	0,5-1,5	0,5-2	Fibras de velocidad lenta: autónomas posganglionares, dolor crónico

Los componentes sensitivos del SNP se exponen en diversos capítulos de este texto y en relación a su función.

Sistema nervioso motor somático y autónomo

Funcionalmente, el componente motor se divide en sistema nervioso somático y autónomo.

El componente motor del sistema nervioso se divide funcionalmente en sistema nervioso somático y sistema nervioso autónomo. El **sistema nervioso somático** aporta impulsos nerviosos motores a músculos esqueléticos, mientras que el **sistema nervioso autónomo** proporciona impulsos motores a músculos lisos de las vísceras, al músculo cardíaco y a las células secretoras de las glándulas exocrinas y endocrinas, ayudando así a mantener la homeostasis.

Componente motor del sistema nervioso somático

La inervación motora de los músculos esqueléticos la aportan los nervios somáticos.

Los músculos esqueléticos reciben impulsos nerviosos motores conducidos por los nervios espinales y determinados pares craneales del sistema nervioso somático; estos músculos están básicamente bajo ***control voluntario.*** Los cuerpos celulares de estas fibras nerviosas se originan en el SNC. Los pares craneales que contienen **componentes eferentes somáticos** son el III, IV, VI y XII *(excluyendo los nervios que inervan los músculos de origen branquiomérico en lugar de mesodérmico)*. La mayoría de los 31 pares de nervios espinales contienen componentes eferentes somáticos para los músculos esqueléticos.

Los cuerpos celulares de las neuronas del sistema nervioso somático se originan en los núcleos motores de los pares craneales incluidos en el encéfalo o en los núcleos motores situados en el asta anterior de la médula espinal. Estas neuronas son multipolares y sus axones salen del encéfalo o la médula espinal y viajan hasta el músculo esquelético en los pares craneales o los nervios espinales (fig. 9.27). Después hacen sinapsis con el músculo esquelético en la placa motora terminal (v. cap. 8).

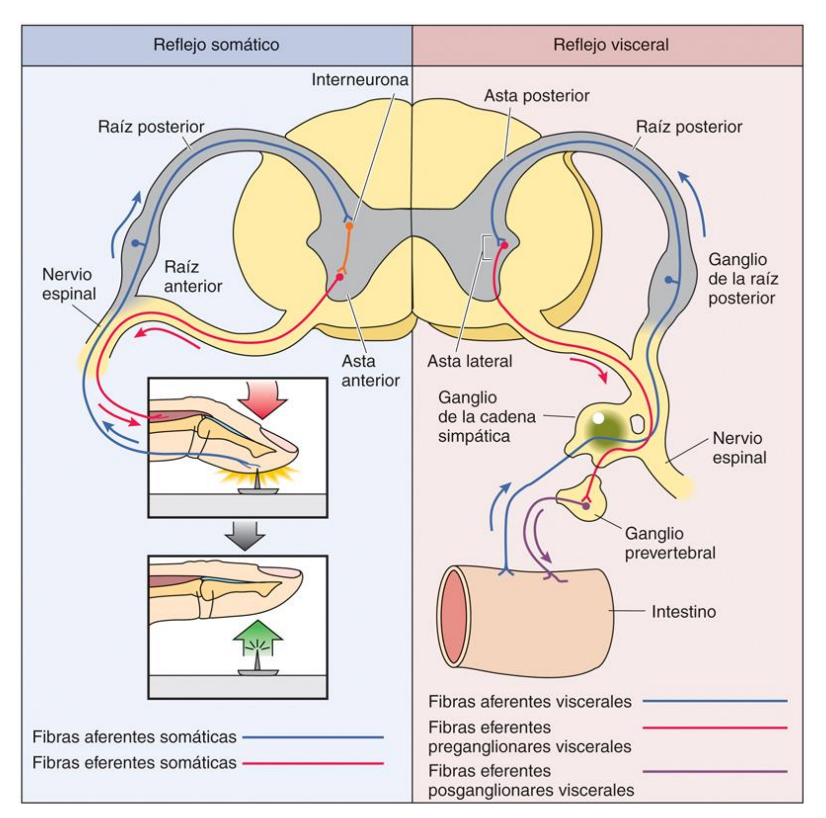


FIG. 9.27 Diagrama que compara los reflejos somáticos y viscerales.

Sistema nervioso autónomo

Los nervios autónomos proporcionan inervación motora al músculo liso y al músculo cardíaco, e inervación secretomotora a las glándulas.

El **sistema nervioso autónomo (involuntario, visceral)** generalmente se define como un sistema motor. Aunque el acuerdo sobre este punto no es universal, en este apartado se considerará un sistema motor. El sistema nervioso autónomo controla las vísceras del cuerpo aportando las fibras **eferentes viscerales generales (motoras viscerales)** para el músculo liso, el músculo cardíaco y las células secretoras glandulares.

Al contrario que el sistema somático, en que *una neurona* que se origina en el SNC actúa directamente sobre el órgano efector, el sistema nervioso autónomo posee *dos neuronas* entre el SNC y el órgano efector. Los somas de las primeras neuronas de la cadena se localizan en el SNC, sus axones, conocidos como **fibras preganglionares (axones),** están mielinizados. Estas entran en un **ganglio autónomo,** localizado fuera del SNC, donde establecen sinapsis con los cuerpos de las células multipolares de las **neuronas posganglionares.** Los axones de estas neuronas, conocidos como **fibras posganglionares,** generalmente no están mielinizadas, pero siempre están envueltas por células de Schwann y salen del ganglio para terminar sobre el **órgano efector** (músculo liso, músculo cardíaco o células secretoras de la glándula).

Las sinapsis posganglionares del sistema nervioso autónomo se ramifican y la sustancia neurotransmisora difunde a cierta distancia de las células efectoras, contribuyendo a unos efectos más prolongados e intensos que las sinapsis en el sistema somático. Las células musculares lisas estimuladas por la sustancia neurotransmisora activan las células adyacentes del músculo liso para que se contraigan, transmitiendo la información a través de las uniones en hendidura.

El sistema nervioso autónomo se subdivide en tres partes funcionalmente diferentes (fig. 9.28) tal y como se detalla en los apartados siguientes.

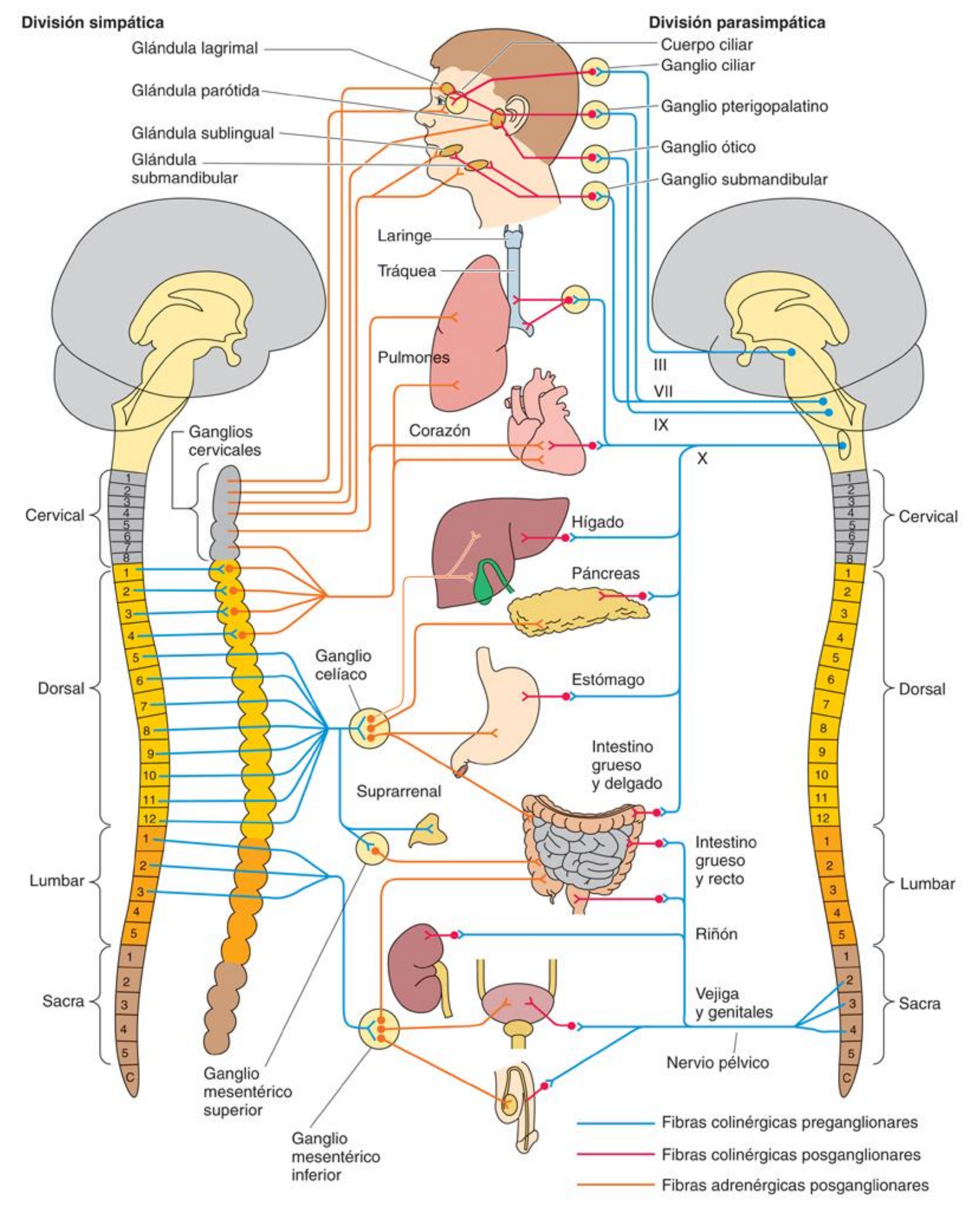


FIG. 9.28 Diagrama esquemático del sistema nervioso autónomo. *Izquierda,* división simpática. *Derecha,* división parasimpática.

FIG. 9.28 Diagrama esquemático del sistema nervioso autónomo. *Izquierda*, división simpática. *Derecha*, división parasimpática.

Sistema nervioso simpático

El efecto del sistema nervioso simpático es preparar el cuerpo para la «huida, lucha o parálisis».

El sistema nervioso simpático se origina en la médula espinal a partir de los segmentos dorsales y lumbares altos de la médula espinal (D1 a L2). Por ello, en ocasiones, el sistema nervioso simpático se llama ***descarga dorsolumbar*** (v. fig. 9.28). Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares son células pequeñas en forma de huso que se originan en el asta lateral de la médula espinal y sus axones salen de la médula a través de las raíces anteriores para unirse al nervio espinal. Después de una corta distancia, las fibras salen del nervio periférico a través de ramificaciones blancas para entrar en un ganglio de la cadena paravertebral, una colección de somas nerviosos fuera del SNC. Hay dos tipos de ganglios: los que pertenecen al sistema nervioso autónomo y los que pertenecen al sistema nervioso somático (descrito más adelante en este capítulo).

La neurona preganglionar establece sinapsis normalmente con un cuerpo celular de una de las neuronas posganglionares multipolares situadas en el ganglio asociado con ese segmento de la médula espinal, o bien asciende o desciende en el tronco simpático para hacer sinapsis en otro ganglio de la cadena. Sin embargo, algunas fibras preganglionares no establecen sinapsis en la cadena de ganglios, sino que los atraviesan para entrar en la cavidad abdominal como nervios esplácnicos. Aquí se dirigen hacia los ganglios colaterales localizados a lo largo de la aorta abdominal para hacer sinapsis con los cuerpos celulares de las fibras posganglionares situadas allí.

Los axones de las neuronas posganglionares alojadas en la cadena de ganglios (figs. 9.29 y 9.30) salen de ellos a través de ramificaciones grises para volver a entrar en el nervio periférico y distribuirse a los órganos efectores de la periferia (es decir, glándulas sudoríparas, vasos sanguíneos, músculos dilatadores pupilares, músculo cardíaco, árbol bronquial, glándulas salivales y músculos erectores del pelo).

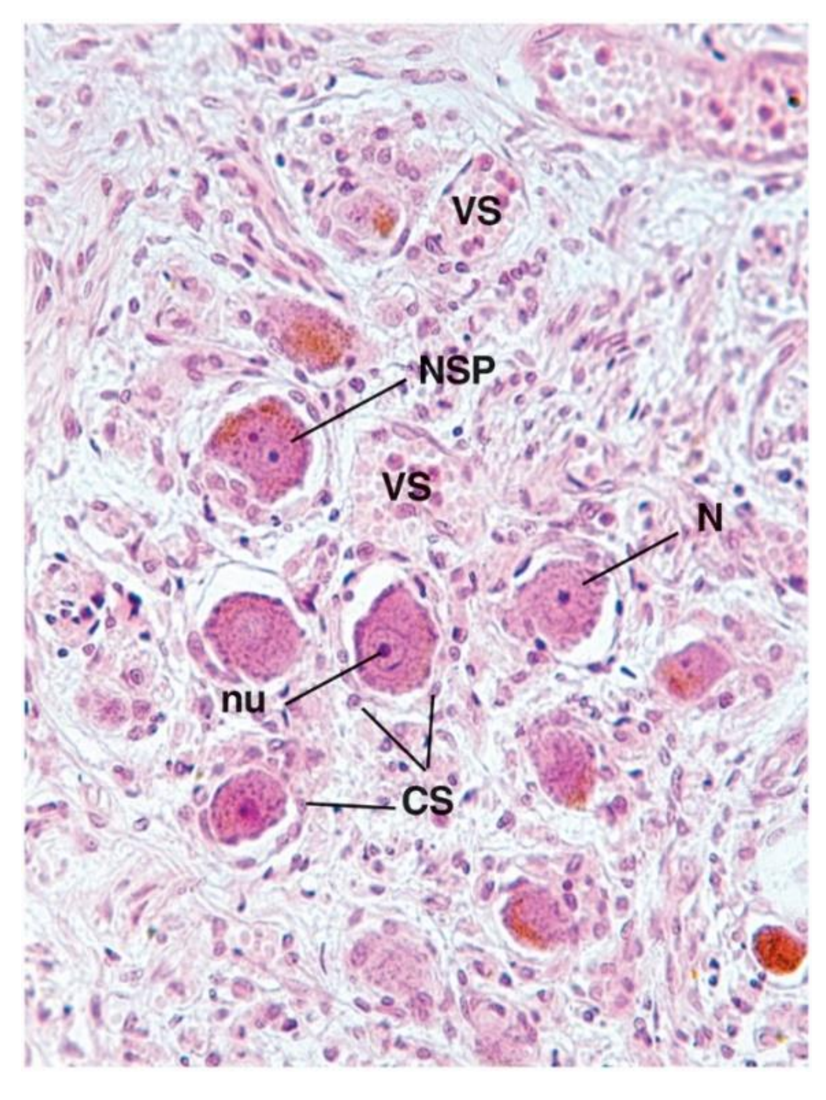


FIG. 9.29 Esta micrografía a medio aumento de un ganglio simpático muestra numerosos somas de neuronas simpáticas posganglionares (NSP), cuyos núcleos (N) grandes y nucléolos (nu) diferenciados son claramente evidentes. Obsérvese que estos ganglios están sumamente vascularizados, como lo evidencian los vasos sanguíneos (VS) dispersos entre los somas neuronales. Cada soma está rodeado de células de soporte (CS) más o menos planas (×270).

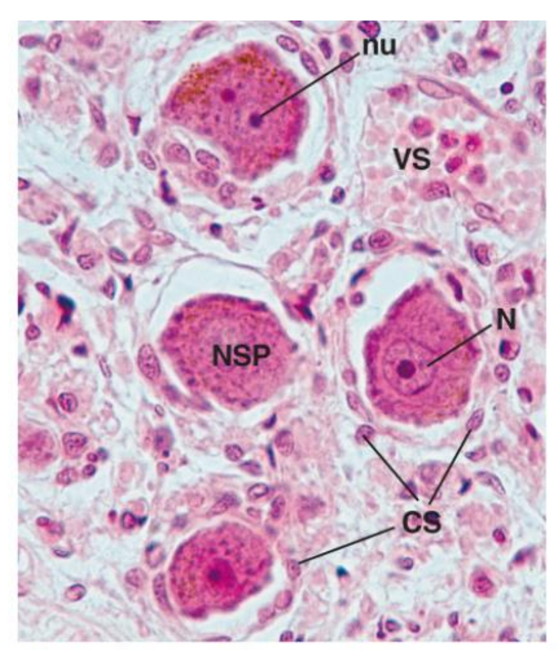


FIG. 9.30 Esta micrografía a gran aumento de un ganglio simpático muestra el soma de cuatro neuronas simpáticas posganglionares (NSP), cuyos núcleos (N) grandes y nucléolos (nu) diferenciados son claramente evidentes. Obsérvese que estos ganglios están sumamente vascularizados, como lo evidencian los vasos sanguíneos (VS) dispersos entre los somas neuronales. Cada soma está rodeado de células de soporte (CS) más o menos planas (×540).

Los axones de las neuronas posganglionares alojadas en los ganglios colaterales salen de estos acompañando a la miríada de vasos sanguíneos que van a las vísceras, donde hacen sinapsis con los órganos efectores (es decir, vasos sanguíneos, y músculo liso y glándulas de las vísceras).

En esencia, el sistema nervioso simpático prepara el cuerpo para luchar frente a un atacante o huir de él aumentando la respiración, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos, dilatando las pupilas oculares y, en general, ralentizando la función visceral. En el caso de un suceso catastrófico, hace que el individuo se paralice (o desmaye) simulando la muerte con la esperanza de detener la agresión.

Sistema nervioso parasimpático

El efecto del sistema nervioso parasimpático es preparar el cuerpo para «el reposo o la digestión».

El **sistema nervioso parasimpático** se origina en el encéfalo y los segmentos sacros de la médula espinal (S2 a S4) y por ello se le llama ***descarga craneosacra*** (v. fig. 9.28). Los cuerpos celulares de las **neuronas parasimpáticas preganglionares** que se originan en el encéfalo se sitúan en los **núcleos visceromotores** de los cuatro pares craneales que llevan un componente motor visceral (pares craneales III, VII, IX y X).

Los axones de las **fibras parasimpáticas preganglionares** de los pares craneales III, VII y IX van hacia los **ganglios parasimpáticos (terminales)** localizados fuera del cráneo, donde hacen sinapsis con los cuerpos celulares de las **neuronas parasimpáticas posganglionares** de los ganglios. Los axones de estos nervios, los **nervios parasimpáticos posganglionares**, normalmente unen ramas del par craneal V a los órganos efectores que inervan, como las glándulas salivales y mucosas; las fibras parasimpáticas posganglionares destinadas a los músculos ciliares y al músculo esfínter pupilar del ojo unen ramas del par craneal III (fig. 9.31). Los axones de las **fibras parasimpáticas preganglionares** del par craneal X viajan hacia el tórax y el abdomen antes de hacer sinapsis en los ganglios terminales de las vísceras respectivas.

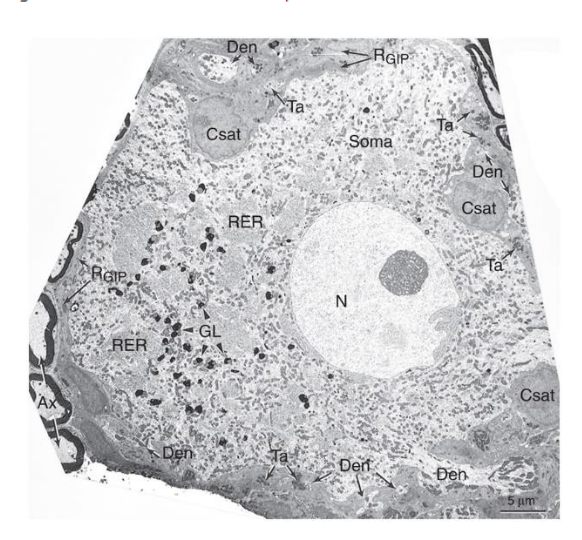


FIG. 9.31 Micrografía electrónica del ganglio ciliar. *Ax,* axón; *Csat,* células satélite; *Den,* dendrita; *GL,* gránulos de lipofuscina; *N,* núcleo; *RER,* retículo endoplasmático rugoso; R_{GIP}, receptor de péptido inhibidor gástrico; *Ta,* terminación axónica. (Tomado de May PJ, Warren S. Ultrastructure of the macaque ciliary ganglion. *J Neurocytol.* 1993;22:1073-1095.)

*Los axones de los **nervios parasimpáticos posganglionares** establecen sinapsis en las células de las glándulas, los músculos lisos y el músculo cardíaco.*

Los cuerpos celulares de los **nervios parasimpáticos preganglionares** que se originan en los segmentos sacros de la médula espinal se localizan en el segmento lateral del asta anterior y salen a través de la raíz anterior con los nervios sacros. Desde aquí, los axones se proyectan hacia el sistema nervioso entérico, específicamente a los ganglios localizados en los plexos de las paredes del tubo digestivo.

Los axones de otras **neuronas posganglionares** hacen sinapsis sobre los órganos efectores en las vísceras abdominales inferiores y pélvicas.

Comparación generalizada de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático

Desde un punto de vista funcional, el **sistema nervioso parasimpático** suele ser antagonista del sistema simpático, ya que disminuye la respiración, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, reduce el flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos, constriñe las pupilas y generalmente aumenta las acciones y las funciones del sistema visceral. De este modo, el sistema nervioso parasimpático propicia la homeostasis, mientras que el sistema nervioso simpático prepara al cuerpo para la «lucha o la huida o la parálisis (desmayo)». En un sentido amplio, el sistema nervioso simpático actúa en la **vasoconstricción,** mientras que el sistema nervioso parasimpático actúa desempeñando una función **motosecretora.** Puesto que los componentes viscerales del cuerpo reciben inervación de las dos divisiones del sistema nervioso autónomo, en la salud se produce un equilibrio entre estos dos sistemas.

La **acetilcolina** es el neurotransmisor en todas las sinapsis entre las fibras preganglionares y posganglionares y entre las terminaciones posganglionares parasimpáticas y los órganos efectores. La **noradrenalina** y la **adrenalina** son los neurotransmisores en las sinapsis entre las fibras simpáticas posganglionares y los órganos efectores. Sin embargo, las glándulas sudoríparas y los músculos erectores de los pelos que elevan los folículos pilosos de la piel son algunas excepciones a esta regla, ya que las fibras simpáticas posganglionares de estas estructuras liberan **acetilcolina** en lugar de la adrenalina o la noradrenalina previsibles.

En general, las fibras preganglionares del sistema simpático son cortas y las fibras posganglionares son largas. Por el contrario, las fibras preganglionares del sistema parasimpático son largas, mientras que las fibras posganglionares son cortas.

Sistema nervioso entérico

La función del sistema nervioso entérico es controlar los procesos digestivos del tracto gastrointestinal.

El sistema nervioso entérico tiene dos componentes, los que pertenecen solo al **sistema nervioso entérico,** o componentes intrínsecos, y los que pertenecen al sistema nervioso simpático y parasimpático, los **componentes extrínsecos.**

Los **componentes intrínsecos** derivan de la cresta neural y se localizan en su totalidad en la pared del tubo digestivo. Las neuronas del sistema nervioso entérico se proyectan a dos grupos de ganglios conocidos como el **plexo submucoso de Meissner** y el **plexo mientérico de Auerbach.** Se ha calculado que el número total de neuronas intrínsecas al sistema nervioso entérico es igual o superior al número de neuronas localizadas en toda la médula espinal.

- El **plexo mientérico de Auerbach** interviene en aspectos localizados del tubo digestivo, como la estimulación de las glándulas de la mucosa y de las contracciones de las células de músculo liso de la muscular de la mucosa. Este plexo se localiza entre la capa circular interna y la capa longitudinal externa de la muscular externa del tubo digestivo.
- El **plexo submucoso de Meissner** interviene en el proceso global de la digestión, es decir, en el peristaltismo, que es el movimiento del alimento a lo largo del tubo digestivo. Este plexo se localiza en la unión de la submucosa con la capa circular interna de la muscular externa.

Entre los plexos de Auerbach y Meissner existe una comunicación constante para asegurar que el proceso de la digestión progrese de forma adecuada.

Aunque el sistema nervioso entérico puede actuar independientemente para controlar los procesos digestivos, los **componentes extrínsecos** del sistema nervioso entérico, compuestos por las **fibras nerviosas simpáticas** derivadas de los nervios esplácnicos y las **fibras nerviosas parasimpáticas** transportadas por el par craneal X (nervio vago), influyen sobre la actividad de los componentes intrínsecos del sistema nervioso entérico, modulándolos. Las primeras disminuyen la velocidad peristáltica y las últimas la aumentan. El proceso de la digestión se describe en los capítulos 17 y 18.

Ganglios sensitivos del sistema nervioso somático

Los ganglios sensitivos alojan los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas.

Los **ganglios sensitivos** se asocian con los pares craneales V, VII, IX y X y con ***cada uno de los nervios espinales*** que se originan en la médula. Un ganglio sensitivo de un par craneal aparece como una dilatación del nervio dentro de la bóveda craneal o a su salida. Generalmente, los ganglios se identifican con nombres específicos relacionados con los nervios. Los ganglios sensitivos de los nervios espinales se llaman **ganglios de la raíz dorsal** y alojan los cuerpos celulares unipolares (pseudounipolares) de las neuronas sensitivas envueltos por **células capsulares** cúbicas. Estas células capsulares están rodeadas, a su vez, por una cápsula de tejido conjuntivo compuesta por **células satélite** y colágeno. El endoneuro de cada axón se continúa con el tejido conjuntivo que rodea los ganglios. Las prolongaciones periféricas de las neuronas poseen en sus terminaciones receptores especializados para la transducción de diversos tipos de estímulos del entorno interno y externo. Las prolongaciones centrales pasan desde el ganglio hasta el encéfalo por los pares craneales o hasta la médula espinal por los nervios espinales, terminando sobre otras neuronas para su procesamiento (figs. 9.32 y 9.33).

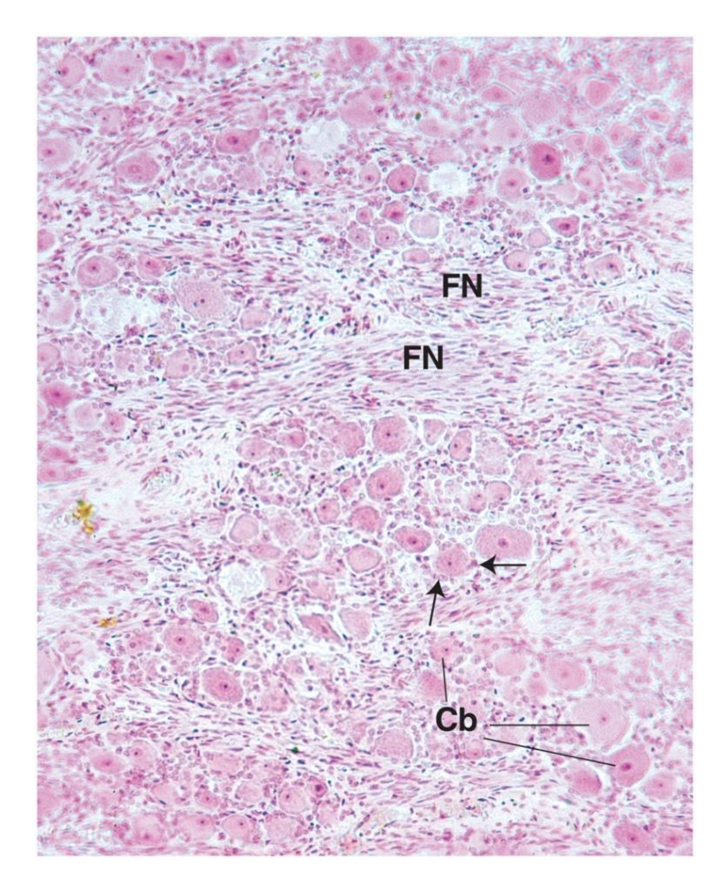


FIG. 9.32 Esta micrografía a bajo aumento de un ganglio de la raíz dorsal muestra numerosos somas de neuronas unipolares (Cb), cuyos grandes núcleos y nucléolos son claramente evidentes. Las prolongaciones centrales y periféricas de estas neuronas unipolares están agrupadas formando fascículos de fibras nerviosas (FN). Obsérvese que cada cuerpo celular está rodeado por pequeñas células cúbicas, conocidas como células capsulares *(flechas)* (×132).

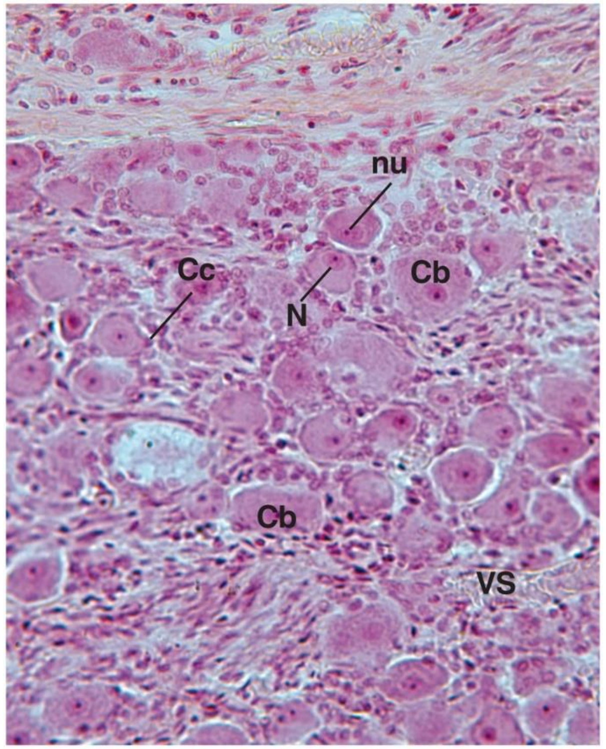


FIG. 9.33 Esta micrografía a medio aumento de un ganglio de la raíz dorsal muestra la riqueza de sus vasos sanguíneos (VS) que irrigan los numerosos cuerpos celulares de neuronas unipolares (Cb), cuyos grandes núcleos (N) y nucléolos (nu) son claramente evidentes. Obsérvese que cada cuerpo celular está rodeado de pequeñas células cúbicas, conocidas como células capsulares (Cc) (×270).

Sistema nervioso central

El **sistema nervioso central,** compuesto por el encéfalo y la médula espinal, consta de sustancia blanca y sustancia gris sin elementos de tejido conjuntivo intermedio; por ello, el SNC tiene la consistencia de un gel semisólido.

La **sustancia blanca** está formada en su mayor parte por fibras nerviosas mielinizadas junto con algunas fibras nerviosas no mielinizadas y células neurogliales. Su color blanco deriva de la abundancia de mielina que rodea los axones. La **sustancia gris** consta de agregados de cuerpos celulares neuronales, dendritas y porciones no mielinizadas de axones, así como células neurogliales. La ausencia de mielina hace que estas regiones aparezcan con un tono gris en el tejido vivo.

Los axones, las dendritas y las prolongaciones neurogliales forman una red enmarañada de tejido nervioso llamada ***neurópilo*** (fig. 9.34). En ciertas regiones, los agregados de los cuerpos celulares neuronales incluidos en la sustancia blanca se llaman ***núcleos.*** Sus equivalentes en el SNP son los *ganglios;* una excepción a esta regla son los ganglios basales, un grupo de somas nerviosos alojados en la sustancia blanca del encéfalo. Sin embargo, los ganglios basales se han renombrado recientemente como *núcleos basales* para adherirse a lo convenido.

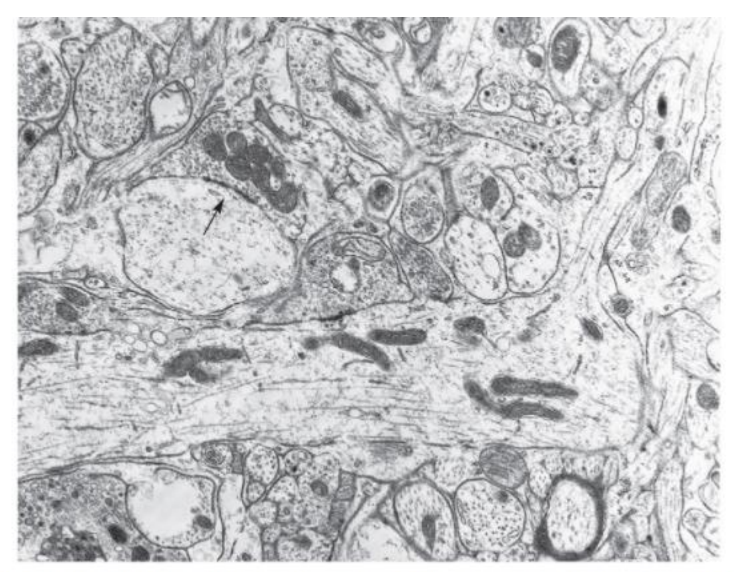


FIG. 9.34 Micrografía electrónica de sinapsis axodendríticas *(flecha)* que forman el neurópilo. (Tomado de Jennes L, Traurig HH, Conn PM. *Atlas of the Human Brain.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.)

La sustancia gris del encéfalo se localiza en la periferia **(corteza)** del cerebro y el cerebelo y también forma los núcleos basales más profundos, mientras que la sustancia blanca se extiende por debajo de la corteza y rodea los núcleos basales. En la médula espinal ocurre lo contrario: la sustancia blanca se localiza en la periferia de la médula espinal, mientras que la sustancia gris se encuentra por debajo formando una H en una sección transversal. En el centro del travesaño de la H se encuentra un pequeño **conducto central** recubierto por **células ependimarias** que representa la luz del tubo neural original. Las barras verticales superiores de la H constituyen las **astas posteriores** de la médula espinal, que reciben las prolongaciones centrales de las neuronas sensitivas, cuyos cuerpos celulares se sitúan fuera del sistema nervioso central, en los **ganglios de la raíz posterior.** Otro grupo de neuronas, llamadas **interneuronas (neuronas internunciales** o **neuronas intercalares),** localizadas en las astas dorsales, forman redes de comunicación para la integración entre las neuronas sensitivas y motoras. Estas células constituyen la inmensa mayoría de las neuronas del cuerpo. Las barras verticales inferiores de la H representan las **astas anteriores** de la médula espinal, que albergan los cuerpos celulares de las grandes neuronas motoras multipolares, cuyos axones salen de la médula espinal a través de las raíces anteriores de los nervios espinales.

Meninges

Las **meninges** son las tres cubiertas de tejido conjuntivo del encéfalo y la médula espinal. La capa más externa de las meninges es la **duramadre,** la capa intermedia es la **aracnoides,** y la capa más interna o íntima de las meninges es la **piamadre** (fig. 9.35).

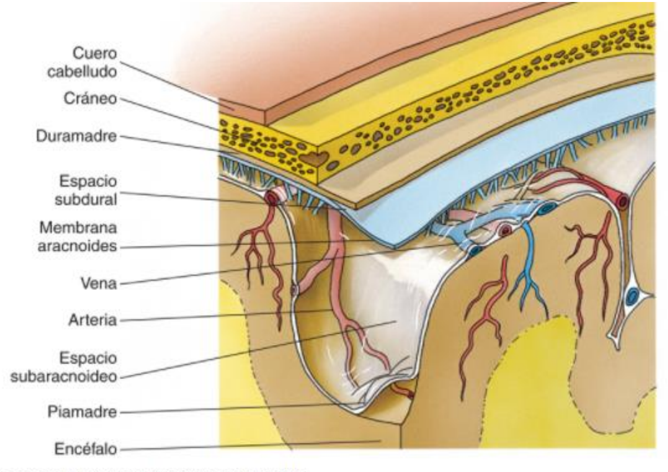


FIG. 9.35 Diagrama del cráneo y las capas meníngeas que cubren el encéfalo.

Duramadre

La duramadre, la capa más externa de las meninges, está compuesta por tejido conjuntivo colágeno denso.

La **duramadre** que cubre el encéfalo es un tejido conjuntivo denso muy resistente compuesto en el adulto por dos capas estrechamente yuxtapuestas. La **duramadre perióstica,** la capa más externa, está formada por células osteoprogenitoras, fibroblastos y haces organizados de fibras de colágeno que se insertan de forma laxa en la superficie interna del cráneo, excepto en las suturas y en la base del cráneo, donde su fijación es firme. Como su nombre implica, la duramadre perióstica actúa como periostio de la superficie interna del cráneo y, como tal, está bien vascularizada. La duramadre del cráneo se interrumpe en el agujero oval, en lugar de continuar hacia el canal vertebral.

La capa interna de la duramadre, la **duramadre meníngea,** está compuesta por fibroblastos que presentan un citoplasma de tinción oscura, prolongaciones alargadas, núcleos ovalados y finas fibras de colágeno agrupadas en capas laminadas. Esta capa también contiene pequeños vasos sanguíneos y fibras nerviosas.

La capa interna de células de la duramadre meníngea, llamada **capa de células limitante,** está formada por fibroblastos planos con prolongaciones alargadas que en ocasiones se insertan unas en otras mediante desmosomas y uniones en hendidura. Esta capa carece de fibras de colágeno y en su lugar aparece un material amorfo extracelular (que se cree que está formado por proteoglicanos) que rodea los fibroblastos y se extiende hasta la interfase entre esta capa y la duramadre meníngea.

La **duramadre espinal,** una continuación *solamente* de la capa meníngea de la dura craneal, no se adhiere a las paredes del canal vertebral. En cambio, forma un tubo continuo desde el agujero magno hasta el segundo segmento del sacro, y está perforada por los nervios espinales. El **espacio epidural,** el que existe entre la duramadre y las paredes óseas del canal vertebral, está lleno de grasa epidural y un plexo venoso.

Aracnoides

La aracnoides es la capa intermedia de las meninges.

La capa **aracnoidea** de las meninges es avascular, es decir, no tiene irrigación propia, aunque esté atravesada por vasos sanguíneos. Esta capa intermedia de las meninges consta de fibroblastos, colágeno y algunas fibras elásticas. Los fibroblastos forman uniones entre sí de tipo en hendidura y desmosomas. La aracnoides está compuesta por dos regiones. La primera es una membrana laminada plana en contacto con la duramadre. La interfase entre la duramadre y la aracnoides, el **espacio subdural,** se considera un espacio virtual, porque solo aparece como consecuencia de una lesión que da lugar a hemorragia subdural, cuando la sangre fuerza la separación de estas dos capas. La segunda es una región más profunda en forma de telaraña formada por **células trabeculares aracnoideas** (fibroblastos modificados) organizadas de forma laxa, junto con unas pocas fibras de colágeno, formando trabéculas que contactan con la piamadre subyacente. Estas trabéculas aracnoideas atraviesan el **espacio subaracnoideo** comprendido entre la porción laminar de la aracnoides y la piamadre. Las células trabeculares aracnoideas tienen prolongaciones largas que se unen a través de desmosomas y se comunican entre sí mediante uniones en hendidura.

Los vasos sanguíneos de la duramadre perforan la aracnoides en su camino hacia la piamadre vascular. Sin embargo, estos vasos están aislados de la aracnoides y del espacio subaracnoideo por un revestimiento de fibroblastos modificados derivados de la aracnoides. En ciertas regiones, la aracnoides se extiende a través de la duramadre para formar las **vellosidades aracnoideas,** que protruyen a los espacios conectados con la luz de los **senos venosos durales.** Estas estructuras especializadas de la aracnoides intervienen en el transporte del LCR desde el espacio subaracnoideo hasta los senos venosos durales que finalmente drenan en el sistema venoso. Al final de la vida, las vellosidades aumentan de tamaño y se convierten en zonas en las que se deposita calcio.

La interfase entre la aracnoides y la piamadre es difícil de diferenciar; por ello, a menudo ambas capas se llaman ***pía-aracnoides,*** con ambas superficies cubiertas por una capa fina de **células epitelioides** planas (escamosas) compuestas por fibroblastos modificados.

La **piamadre** es la capa más interna de las meninges y está íntimamente asociada con el tejido encefálico, resiguiendo todo su contorno. Sin embargo, la piamadre no llega a estar en contacto con el tejido nervioso, porque siempre existe una fina capa de prolongaciones neurogliales que se interpone entre ambos.

La piamadre está compuesta por una capa fina de fibroblastos modificados planos similares a las células trabeculares aracnoideas. Los vasos sanguíneos, abundantes en esta capa, están rodeados por **células piales** intercaladas con macrófagos, mastocitos y linfocitos. Entre la piamadre y el tejido nervioso se encuentran finas fibras elásticas y de colágeno.

Los vasos sanguíneos penetran en el encéfalo y están cubiertos por la piamadre hasta que forman los característicos **capilares continuos** del SNC. Los capilares del tejido nervioso no están recubiertos por la piamadre, sino por los **pies vasculares de los astrocitos,** conocidos como ***pedicelos.***

Correlaciones clínicas

1. Los **meningiomas** son tumores de las meninges, de crecimiento lento que generalmente son benignos y producen efectos clínicos por compresión del encéfalo y aumento de la presión intracraneal.
2. La **meningitis,** una inflamación de las meninges, se debe a bacterias o virus que invaden el LCR. La meningitis bacteriana, mucho más peligrosa que la meningitis vírica, se propaga fácilmente y puede ser grave y conducir a lesión encefálica, pérdida auditiva, trastornos del aprendizaje y, si no se trata, a la muerte. Los microorganismos implicados más frecuentemente en personas jóvenes son *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*. En la mujer embarazada, los individuos de mayor edad y las personas inmunodeprimidas es *Listeria monocytogenes*. Los síntomas más frecuentes de la meningitis bacteriana son rigidez cervical, cefaleas, dolor a la exposición a luces brillantes, náuseas, vómitos, fiebre, somnolencia intensa y confusión. Los síntomas progresan con suma rapidez, en menos de 24 h. El diagnóstico se basa en el cultivo de LCR para determinar las especies bacterianas implicadas, seguido de tratamiento con un antibiótico específico. La meningitis bacteriana puede diseminarse mediante intercambio de secreciones respiratorias y de la garganta. En la actualidad, en EE. UU., todos los niños de 4 años o menos se han vacunado para las formas más comunes de meningitis bacteriana. La meningitis vírica es más frecuente que su equivalente bacteriana; normalmente no es tan grave y puede resolverse por sí sola sin tratamiento. Sin embargo, es importante que las personas afectadas sean examinadas por un médico. Una variante mucho menos frecuente es la meningitis micótica, pero casi siempre está presente solo en personas inmunodeprimidas.

Barrera hematoencefálica

Las células endoteliales de los capilares del SNC forman una barrera conocida como barrera hematoencefálica, la cual evita el libre paso al tejido nervioso de determinadas sustancias transportadas por la sangre.

Los tejidos nerviosos del SNC están protegidos del contacto con sustancias transportadas por la sangre por una barrera muy selectiva conocida como **barrera hematoencefálica.** Esta barrera se establece por las **fascias de oclusión** formadas entre células endoteliales contiguas que revisten a los **capilares continuos** que atraviesan y nutren a las células del SNC. Estas uniones estrechas bloquean la ruta paracelular (el tránsito de sustancias entre las células). Además, las células endoteliales tienen relativamente pocas vesículas pinocíticas y el tráfico vesicular se limita casi por completo al **transporte mediado por receptor** entre el interior y el exterior de los capilares. Sin embargo, ciertas sustancias como el oxígeno, el agua y el dióxido de carbono, pueden atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica debido sobre todo a la presencia de las **acuaporinas** localizadas en la membrana celular endotelial. Otras moléculas pequeñas, como sustancias liposolubles y ciertos fármacos, también pueden cruzar la barrera hematoencefálica. Algunas moléculas, como la glucosa, aminoácidos, ciertas vitaminas y nucleósidos se transfieren a través de la barrera mediante proteínas transportadoras específicas, muchas a través de difusión facilitada. Los iones también cruzan la barrera hematoencefálica gracias a proteínas transportadoras de transporte activo. Los requerimientos de energía para estos procesos son proporcionados por la presencia de gran número de mitocondrias en el citoplasma de las células endoteliales.

Los capilares del SNC están revestidos por una lámina basal bien definida que, a su vez, está casi completamente rodeada por los pies vasculares de numerosos astrocitos, lo que en conjunto se llama ***glía limitante perivascular.*** Se cree que estos astrocitos ayudan a transportar los metabolitos desde los vasos sanguíneos hasta las neuronas. Además, los astrocitos eliminan el exceso de K^+ y neurotransmisores del entorno de la neurona, manteniendo así el equilibrio neuroquímico del ambiente extracelular del SNC.

La barrera hematoencefálica (endotelio capilar), los pies vasculares de los astrocitos, los pericitos y las neuronas contiguas a los vasos sanguíneos encefálicos forman lo que se conoce actualmente como ***unidad neurovascular***. Estos componentes de la unidad neurovascular interaccionan entre sí para mantener la integridad de la barrera hematoencefálica, además de controlar el trasiego de las moléculas a través de esta barrera.

Correlaciones clínicas

1. Dada la gran selectividad de la barrera hematoencefálica, los antibióticos, otros fármacos y ciertos neurotransmisores (p. ej., dopamina) no pueden atravesarla. La perfusión de una solución hipertónica de **manitol** deshidrata la capa endotelial, haciendo que estas células se encojan, con lo que las uniones estrechas de las células endoteliales se relajan transitoriamente y permiten el movimiento de los fármacos a través de la barrera hematoencefálica. Otras sustancias terapéuticas pueden unirse a anticuerpos contra el **receptor de transferrina** de las células endoteliales de los capilares, permitiendo así su transporte a través de la barrera al interior del SNC.
2. En algunas enfermedades del SNC (p. ej., accidente cerebrovascular, infección, tumores) está comprometida la integridad de la barrera hematoencefálica, lo que da lugar a la acumulación de toxinas y metabolitos extraños en el entorno extracelular.

Plexo coroideo

El plexo coroideo está constituido por pliegues de la piamadre hacia el interior de los ventrículos encefálicos, y produce el LCR.

El **plexo coroideo** está formado por pliegues de la piamadre que contienen abundantes capilares fenestrados con un revestimiento simple de células cúbicas (ependimario) que se extienden hacia el tercer y el cuarto ventrículos y hacia los ventrículos laterales encefálicos (fig. 9.36). El plexo coroideo produce el **LCR** que llena los ventrículos del encéfalo y el conducto central de la médula espinal. El LCR baña el SNC al circular a través del espacio subaracnoideo. Aunque más de la mitad del LCR es producido por el plexo coroideo, existen pruebas de que el parénquima en varias zonas del encéfalo produce una cantidad considerable que difunde a través del revestimiento ependimario y penetra en los ventrículos.

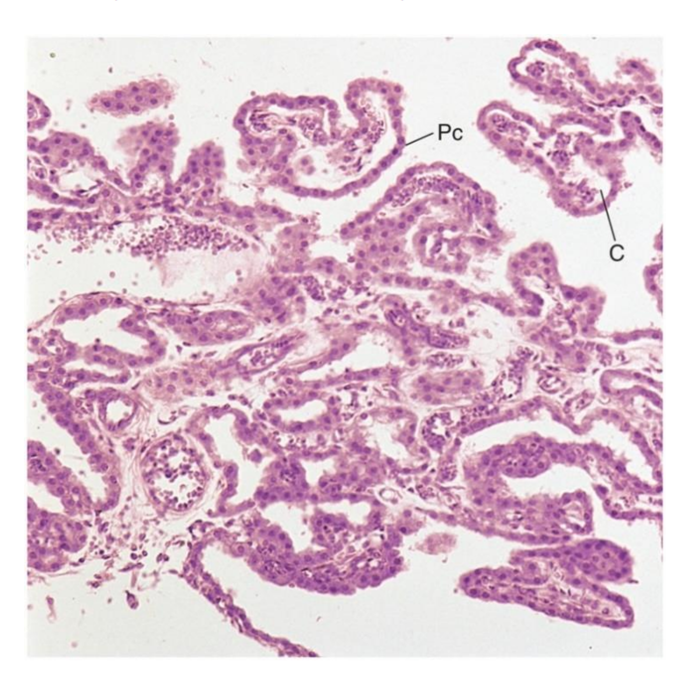


FIG. 9.36 Micrografía óptica del plexo coroideo (×270). Obsérvense los capilares (C) y el epitelio cúbico simple del plexo coroideo (Pc).

Líquido cefalorraquídeo

El LCR baña, nutre y protege el encéfalo y la médula espinal.

El **LCR** se produce a una velocidad aproximada de 14 a 36 ml/h, y reemplaza total y diariamente su volumen cuatro o cinco veces. Circula a través de los ventrículos encefálicos, el espacio subaracnoideo, el espacio perivascular y el conducto central de la médula espinal. Es un líquido con baja cantidad de proteínas, pero rico en iones sodio, potasio y cloruro. Es transparente y tiene baja densidad. Consta de un 90% de agua e iones, y también puede contener unas pocas células descamadas y, en ocasiones, linfocitos.

El LCR es importante para la actividad metabólica del SNC, porque los metabolitos encefálicos difunden al LCR cuando pasan por el espacio subaracnoideo. También sirve como líquido amortiguador de protección del SNC. El LCR es capaz de fluir mediante difusión y gran parte se reabsorbe a través de células de las vellosidades aracnoideas del seno venoso sagital superior, desde donde el LCR regresa finalmente al torrente sanguíneo. Sin embargo, parte sale a los espacios extracelulares del tejido cerebral propiamente dicho, ocupando los **espacios perivasculares** de los pequeños vasos sanguíneos que penetran en el tejido encefálico. Se ha demostrado que el contenido total de agua en el SNC se encuentra en cuatro compartimentos independientes. Algo menos del 70% lo está intracelularmente, cerca del 10% en los vasos sanguíneos, un 10% en el LCR de los espacios perivasculares y el 10% restante en el LCR de los espacios extracelulares (espacios intersticiales). El movimiento del LCR desde los espacios perivasculares del componente arterial de la vasculatura hacia los espacios extracelulares tiene lugar a través de los canales de acuaporina 4 (AQP4) situados en los pies de los astrocitos perivasculares. A medida que el LCR sigue pasando a través de los pies perivasculares, la presión del líquido impulsa al LCR hacia los espacios extracelulares. Cuando llega a los pies perivasculares de los astrocitos que recubren vénulas pequeñas, pasa a través de los canales AQP4 situados en los pies vasculares de los astrocitos para de este modo penetrar en el espacio perivascular del canal venoso, y desde allí al vaso venoso propiamente dicho para finalmente fluir por el flujo venoso de salida. Esta vía del flujo del LCR a través de los espacios intersticiales del cerebro se denomina **«vía linfática asociada a la glía»** o **«vía glinfática»**.

Recientemente se ha descubierto que el flujo de LCR a través del tejido encefálico aumenta cuando el individuo está durmiendo. Parece que durante el sueño los astrocitos protoplásmicos disminuyen de tamaño y, por tanto, los espacios intersticiales de la sustancia gris aumentan al menos en un 50%. Debido a dicho aumento de tamaño, se incrementan la velocidad y el volumen de flujo del LCR a través de la sustancia gris. Se cree que ello permite una irrigación más eficaz de los espacios intersticiales, eliminando los productos de desecho y los excesos de iones y neurotransmisores del microentorno de las neuronas y sus sinapsis. Se ha propuesto que este lavado de los espacios intersticiales del SNC es la razón por la que casi todos los miembros del reino animal necesitan dormir. Una vez que el individuo despierta, los astrocitos protoplásmicos se hinchan, disminuyen así los espacios intersticiales y limitan la velocidad y el volumen de perfusión del LCR a los espacios intersticiales del SNC.

Correlaciones clínicas

Dado que la producción de LCR es constante, un descenso en la absorción del líquido por las vellosidades aracnoideas o un bloqueo en los ventrículos del encéfalo causan tumefacción del tejido encefálico. Este trastorno, llamado **hidrocefalia,** conduce a un aumento del tamaño de la cabeza en el feto y el neonato, alteración de la función mental y muscular, y la muerte si no se trata.

Barrera sangre-LCR

La estabilidad química del LCR se mantiene gracias a la barrera sangre-LCR, que está formada por las uniones oclusivas de las células del epitelio cúbico simple. Estas uniones estrechas evitan el desplazamiento de sustancias entre las células, forzándolas a tomar la ruta intracelular. La producción de LCR depende, por tanto, del transporte facilitado y activo a través del epitelio cúbico simple y da lugar a diferencias de composición entre el LCR y el plasma (tabla 9.3).

Tabla 9.3

Comparación entre el suero y el líquido cefalorraquídeo

Constituyente	Suero	Líquido cefalorraquídeo
Leucocitos (células/ml)	0	0-5
Proteínas (g/l)	60-80	Inapreciables
Glucosa (mmol/l)	4-5,5	2,1-4
Na^+ (mmol/l)	135-150	135-150
K^+ (mmol/l)	4-5,1	2,8-3,2
Cl^- (mmol/l)	100-105	115-130
Ca^{2+} (mmol/l)	2,1-2,5	1-1,4
Mg^{2+} (mmol/l)	0,7-1	0,8-1,3
pH	7,4	7,3

Corteza cerebral

La corteza cerebral es responsable del aprendizaje, la memoria, la integración sensitiva, el análisis de la información y el inicio de las respuestas motoras.

La sustancia gris de la periferia de los hemisferios cerebrales está plegada formando muchas **circunvoluciones** y **surcos** que constituyen la ***corteza cerebral.*** Esta porción del encéfalo es responsable del aprendizaje, la memoria, el análisis de la información, el inicio de la respuesta motora y la integración de las señales sensitivas.

La corteza cerebral se divide en seis capas compuestas de neuronas, cada una de las cuales con una combinación específica de neuronas que presentan una morfología exclusiva para cada capa en particular. La capa más superficial se sitúa inmediatamente por debajo de la piamadre; la sexta capa de la corteza, la más profunda, limita con la sustancia blanca del cerebro (fig. 9.37). Las seis capas y sus componentes son las siguientes:

1. La **capa molecular** está formada en su mayor parte por terminaciones nerviosas originadas en otras zonas del encéfalo, **células horizontales** y neuroglía.
2. La **capa granulosa externa** contiene sobre todo **células granulosas** (estrelladas) y células neurogliales.
3. La **capa piramidal externa** contiene células neurogliales y grandes **células piramidales,** que son progresivamente más grandes desde el límite externo hacia el interno de esta capa.
4. La **capa granulosa interna** es una capa fina caracterizada por pequeñas **células granulosas** (estrelladas) y **células piramidales** muy cercanas entre sí y la neuroglía. Esta capa es la de mayor densidad celular de la corteza cerebral.
5. La **capa piramidal interna** contiene las **células piramidales** más grandes y la neuroglía. Esta capa es la que tiene menor densidad celular de la corteza cerebral.
6. La **capa multiforme** consta de células de diferentes formas **(células de Martinotti)** y neuroglía.

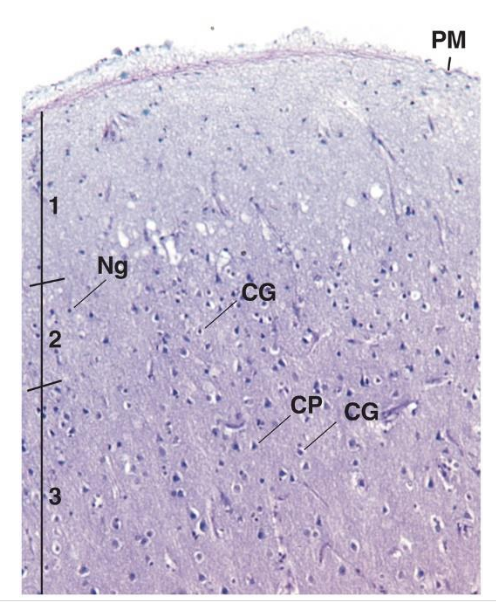


FIG. 9.37 Esta micrografía a bajo aumento de la corteza cerebral muestra sus tres capas más externas, así como su piamadre (PM) vascular que aporta capilares que irrigan los tejidos nerviosos. Obsérvese que la extensión de la capa subpial, la capa molecular, conocida también como *capa 1*, se reconoce fácilmente por la escasez de neuronas. La capa granulosa externa, conocida también como *capa 2*, posee numerosas células granulares (CG) y neuroglía (Ng), mientras que la tercera capa, la capa piramidal externa, se caracteriza por la presencia de células piramidales (CP), CG y mucha neuroglía (×132).

Correlaciones clínicas

Demencia

La **demencia** es una constelación de síntomas caracterizada por un deterioro reversible o irreversible de la memoria y la capacidad intelectual de una persona que interfiere en su capacidad para ejecutar funciones diarias rutinarias. La **demencia reversible** puede deberse a problemas como interacciones farmacológicas, alteraciones funcionales tiroideas o deshidratación y, una vez corregidos, los síntomas desaparecen. La **demencia irreversible** es una enfermedad progresiva cuyo avance puede retrasarse, pero no revertirse.

Enfermedad de Alzheimer

Aproximadamente el 80% de los casos de demencia irreversible se encuadran en la categoría de **enfermedad de Alzheimer.** Como es una enfermedad progresiva, la Asociación para el Alzheimer divide la enfermedad en siete fases solapadas. En la **fase 1** el comportamiento del individuo es indistinguible del normal; sin embargo, una tomografía por emisión de positrones (PET) puede diagnosticar el inicio de esta enfermedad. La **fase 2** no es muy diferente, aunque ocasionalmente y cada vez con más frecuencia, la persona es incapaz de recordar palabras de uso común o no recuerda dónde ha colocado ciertos objetos. En la **fase 3** el problema se hace evidente para los familiares y amigos más cercanos; la persona afectada plantea de forma repetida la misma pregunta, olvida nombres, es incapaz de recordar una información adquirida recientemente y tiene dificultades para formular planes. Durante la **fase 4,** el paciente suele perder la capacidad para recordar la fecha o el día de la semana y es incapaz de realizar tareas que anteriormente hacía de forma rutinaria. Durante la **fase 5** el estado del paciente sigue deteriorándose y es incapaz de recordar información personal, como la dirección de su casa, su número de teléfono e información que se le acaba de proporcionar. En este momento el paciente empieza a ser incapaz de vivir de forma independiente. Durante la **fase 6** el paciente aún es capaz de reconocer caras, pero no puede recordar el nombre de la persona o quién es (p. ej., cónyuge, nieto, hijos). Una vez que se alcanza la **fase 7,** los pacientes tienen que ser alimentados y vestidos, y necesitan ayuda para caminar o para sentarse porque son incapaces de realizar ninguna de esas tareas por sí solos.

Se desconoce cuál es la causa de la enfermedad de Alzheimer, pero se acompaña de una disminución en el número de sinapsis y de neuronas en la corteza cerebral y por la acumulación de proteínas tau en el citoplasma neuronal y de proteínas beta amiloide que forman placas en los espacios extracelulares (espacios intersticiales). Parece que la acumulación creciente de proteínas tau en el citoplasma neuronal tiene inicialmente efectos perjudiciales sobre la capacidad de la neurona para funcionar y a la larga provoca la muerte de la neurona, mientras que los depósitos de placas beta amiloide desencadenan una respuesta inflamatoria. Estudios recientes han demostrado que, gracias al sistema glinfático, el aumento del flujo de LCR elimina una fracción grande de la placa beta amiloide de los espacios extracelulares mientras la persona está durmiendo, lo que sugiere que un ciclo de sueño de una duración adecuada puede retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

Otras evidencias sugieren que aproximadamente el 20% de todos los casos de Alzheimer guardan relación con la presencia de APOE4, un gen que codifica la síntesis de la apolipoproteína E. En el interior del SNC, la apolipoproteína dificulta la unión de la insulina a sus receptores presentes en las neuronas, disminuyendo la capacidad de la neurona para captar glucosa, la principal fuente energética de las neuronas. La reducción en la endocitosis de la glucosa disminuye el funcionamiento y a la larga provoca la muerte de las neuronas afectadas. Como el problema guarda relación con el uso de insulina, se ha sugerido que la enfermedad de Alzheimer puede considerarse una versión diferente de la diabetes, conocida como **diabetes de tipo 3.** Los estudios clínicos en fase 2 con nebulizadores de insulina administrada por vía nasal han demostrado una ralentización de la progresión de la enfermedad en estos pacientes. Se necesitan más estudios antes de que puedan alcanzarse conclusiones definitivas.

Corteza cerebelosa

La corteza cerebelosa es responsable del equilibrio, y el tono y la coordinación musculares.

La capa de sustancia gris localizada en la periferia del cerebelo se denomina ***corteza cerebelosa*** (fig. 9.38). Esta porción del encéfalo es responsable del mantenimiento del equilibrio, del tono muscular y de la coordinación de los músculos esqueléticos. Histológicamente, la corteza cerebelosa se divide en tres capas:

1. La **capa molecular** se sitúa justo por debajo de la piamadre y contiene células estrelladas localizadas superficialmente, las dendritas de las **células de Purkinje,** las células en cesta y axones no mielinizados de la capa granulosa.
2. La **capa de células de Purkinje** aloja las grandes células de Purkinje en forma de matraz, que están presentes solamente en el cerebelo (figs. 9.38 y 9.39). Sus dendritas arborizadas se proyectan hacia la capa molecular, y sus axones mielinizados hacia la sustancia blanca. Cada célula de Purkinje recibe cientos de miles de sinapsis excitadoras e inhibidoras que se integran para generar la respuesta apropiada. Las células de Purkinje son las únicas de la corteza cerebelosa que envían información al exterior y siempre en forma de **impulsos inhibidores,** usando GABA como neurotransmisor.
3. La **capa granulosa** (la capa más profunda) consta de pequeñas células granulosas y de **glomérulos (islotes cerebelosos).** Los glomérulos son las zonas de la corteza cerebelosa donde tienen lugar las sinapsis entre los axones que entran en el cerebelo y las células granulosas.

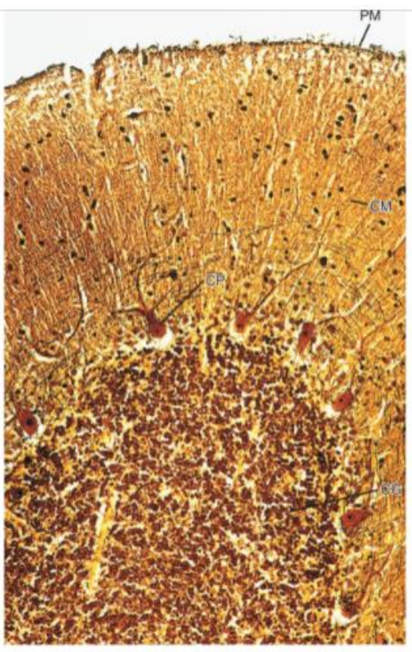


FIG. 9.38 Micrografía óptica del cerebelo que muestra sus capas (×132). Capa molecular (CM), capa granulosa (CG) y capa de células de Purkinje (CP) con sus prominentes somas; la piamadre (PM) cubre la capa molecular.

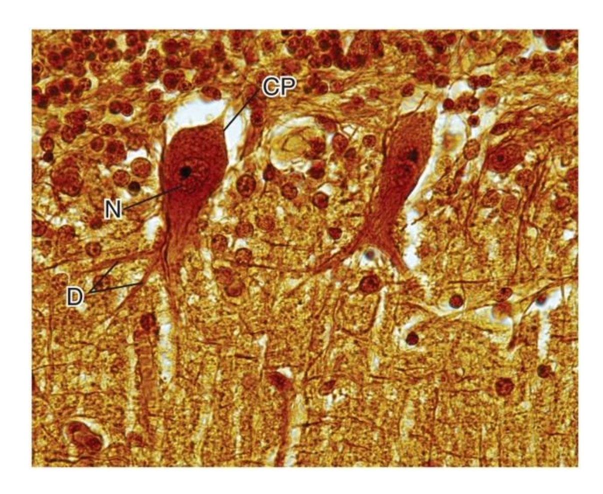
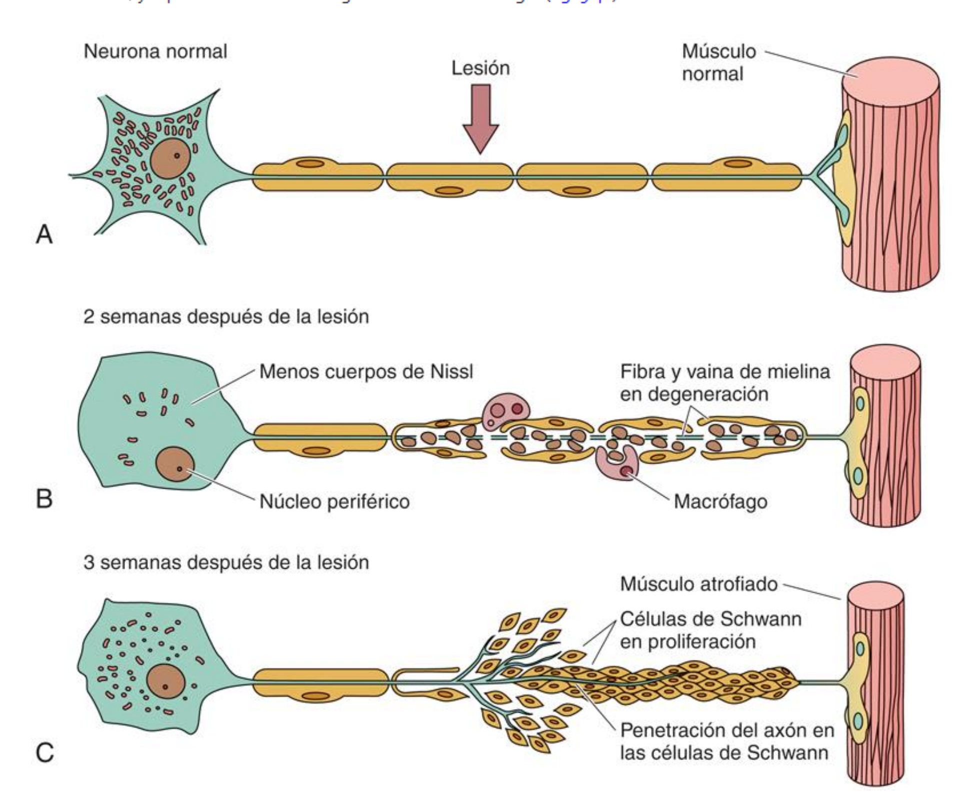


FIG. 9.39 Micrografía óptica a mayor aumento de la capa granulosa del cerebelo que muestra las células de Purkinje de la capa celular de Purkinje. Las células de Purkinje (CP) multipolares presentan un núcleo (N) y un árbol dendrítico (D). Obsérvese que esta figura está invertida con respecto a la figura 9.29 (×540).

Regeneración nerviosa en el sistema nervioso periférico

Cuando se lesiona o secciona transversalmente una fibra nerviosa periférica, la neurona intenta reparar el daño, regenerar la prolongación y restablecer la función, iniciando una serie de fenómenos estructurales y metabólicos que en conjunto se denominan ***reacción axónica.*** Las reacciones al traumatismo se localizan característicamente en tres regiones de la neurona: 1) en la zona de lesión **(cambios locales);** 2) distales a la zona de lesión **(cambios anterógrados),** y 3) proximales a la zona de lesión **(cambios retrógrados).** Algunos de los cambios aparecen simultáneamente, mientras que otros pueden ocurrir separados por semanas o meses. La siguiente descripción de la regeneración del nervio asume que los extremos de la sección permanecen próximos entre sí, ya que de otro modo la regeneración no tiene lugar (fig. 9.40).



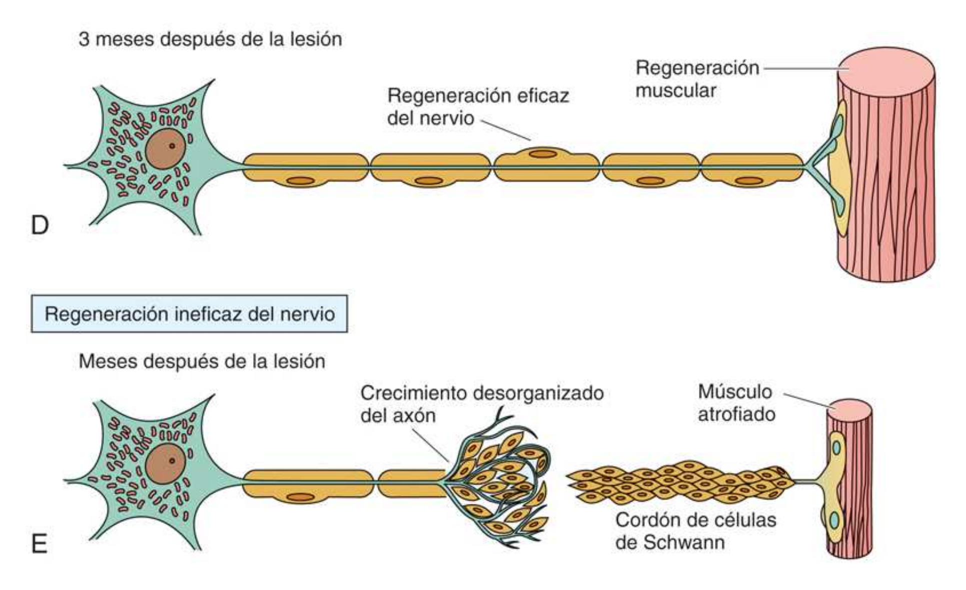


FIG. 9.40 Diagrama esquemático de la regeneración de un nervio.

Reacción local

La reacción local a la lesión implica la reparación y eliminación de los restos celulares.

Los extremos seccionados del axón se retraen y separan uno del otro y la membrana seccionada de cada muñón se fusiona para cubrir el extremo abierto, evitando así la pérdida de axoplasma. Cada extremo seccionado comienza a expandirse a medida que se acumula el material liberado por el flujo axoplásmico y el citoesqueleto del axón empieza a desintegrarse. Las células de Schwann de la región dañada dejan de fabricar mielina y producen citocinas que promueven la mitosis de las células de Schwann. Estas células recién formadas, junto con unos pocos macrófagos residentes, empiezan a fagocitar la mielina dañada y al desintegrado citoesqueleto axonal. La afectación de la fibra nerviosa altera la barrera hematonerviosa, provocando que los macrófagos y los fibroblastos infiltren la zona lesionada, secreten citocinas y factores de crecimiento y sobreexpresen sus receptores. Los macrófagos invaden la lámina basal y ayudados de forma limitada por las células de Schwann fagocitan los restos celulares y moleculares.

Reacción anterógrada

La porción del axón distal a la lesión acaba degenerando y es fagocitada.

El axón sufre los siguientes cambios anterógrados:

1. La terminación axónica se hipertrofia y degenera en 1 semana; como consecuencia, pierde el contacto con la membrana postsináptica. Las células de Schwann proliferan y fagocitan los restos de la terminación axónica y las células de Schwann formadas *de novo* ocupan el espacio sináptico.
2. La porción distal del axón sufre **degeneración walleriana (degeneración ortógrada),** por lo que la zona distal del axón a la lesión y la mielina degeneran, las células de Schwann se desdiferencian y se detiene la síntesis de mielina. Además, los macrófagos y, en cierta medida, las células de Schwann, siguen fagocitando los restos desintegrados.
3. Las células de Schwann proliferan formando un cilindro dentro de la lámina basal original del endoneuro **(tubos de Schwann).**

Reacción y regeneración retrógrada

La porción proximal del axón lesionado degenera y es seguida por la aparición de brotes de un nuevo axón cuyo crecimiento está dirigido por las células de Schwann.

La porción proximal del axón lesionado sufre los siguientes cambios:

1. El soma de la neurona dañada se hipertrofia, los cuerpos de Nissl se dispersan y el núcleo se desplaza. Estos fenómenos, que reciben el nombre de ***cromatólisis,*** pueden durar varios meses. Mientras tanto, el soma produce activamente ribosomas libres y sintetiza proteínas y diversas macromoléculas, como ácido ribonucleico (ARN). Durante este tiempo, el muñón proximal del axón y la vaina de mielina circundante degeneran proximalmente hasta el axón colateral más cercano.
2. Del muñón proximal del axón surgen numerosos «brotes» que penetran en el endoneuro guiados por las células de Schwann hasta su célula diana. Para que ocurra la regeneración debe haber células de Schwann, macrófagos y fibroblastos, así como la lámina basal. Estas células fabrican factores de crecimiento y citocinas, y sobreexpresan los receptores de estas moléculas de señalización.
3. Estos brotes están guiados por las células de Schwann, que vuelven a diferenciarse y comienzan a fabricar mielina alrededor del axón en crecimiento o, en los axones no mielinizados, forman una vaina de células de Schwann. El brote que primero alcanza la célula diana forma una sinapsis, mientras que los otros degeneran. El proceso de regeneración avanza aproximadamente unos 3-4 mm/día.

Degeneración transneuronal

La célula nerviosa tiene una **influencia trófica** sobre las células con las que establece contacto. Si la neurona muere, en ocasiones las células diana se atrofian y degeneran, y otras células que tienen como diana a esa neurona en particular también se atrofian y degeneran. Este proceso, llamado ***degeneración transneuronal,*** puede ser, por tanto, anterógrado o retrógrado, pero ocurre infrecuentemente.

Regeneración nerviosa en el sistema nervioso central

En el SNC, la regeneración es mucho menos probable que en el SNP porque no existen vainas de tejido conjuntivo. Las células lesionadas en el SNC son fagocitadas por la **microglía** y el espacio liberado por la fagocitosis es ocupado por la proliferación de células gliales que forman una masa celular llamada **cicatriz glial.** Se cree que las masas de células gliales dificultan el proceso de reparación. Por ello, en general, la lesión neuronal en el SNC es irreparable.

Aunque las neuronas no se dividen con facilidad, existen evidencias de que en el encéfalo humano y de mamíferos adultos existen células madre nerviosas que, cuando se les proporciona el estímulo adecuado, pueden activarse para reemplazar las neuronas lesionadas o muertas. Algunas de estas células tienen la capacidad de producir células gliales y otras son capaces de diferenciarse en neuronas. Se ha demostrado que estas células madre nerviosas son pluripotenciales para diferenciarse en las células del tejido en el que se introducen.

Correlaciones clínicas

Recientemente se ha demostrado que la reducción del daño o muerte celular en la primera hora tras la lesión medular aumenta la supervivencia de las neuronas en los alrededores de la zona lesionada. Esta información, añadida a los resultados recientes sobre factores de crecimiento, las aplicaciones de las células madre nerviosas embrionarias, la reducción de inhibidores del crecimiento neuronal, la utilización de injertos axónicos y de injertos axónicos directos en la sustancia gris de la médula espinal, es esperanzadora como terapia reparadora de la médula espinal.

Plasticidad neuronal (neuroplasticidad, plasticidad encefálica)

La plasticidad neuronal es la capacidad de las vías nerviosas y las sinapsis para alterar su función original y adaptarse a diversos factores, como la lesión, la conducta o los cambios en el entorno del individuo. Esta plasticidad es evidente durante el desarrollo, porque las neuronas en exceso o que no establecen conexiones correctas deben eliminarse. Sin embargo, en los mamíferos adultos se ha demostrado que, después de una lesión, los circuitos neuronales pueden restablecerse a partir del crecimiento de prolongaciones neuronales localizadas a cierta distancia de la lesión, y son capaces de proporcionar al menos cierto grado de recuperación funcional. La regeneración de este tipo depende de factores de crecimiento llamados ***neurotrofinas,*** que son producidos por las neuronas, las células gliales, las células de Schwann y algunas células diana. La evidencia de la plasticidad neuronal en el ser humano puede observarse en víctimas de accidente cerebrovascular, así como de otras lesiones neurológicas.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 9.41 a 9.43.

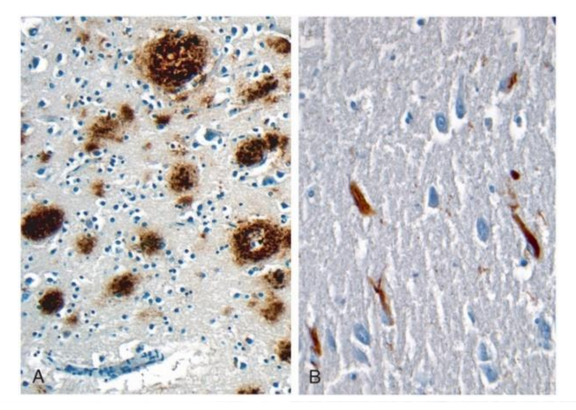


FIG. 9.41 El cerebro de los individuos con la enfermedad de Alzheimer contiene acumulaciones de beta amiloide que pueden demostrarse adecuadamente mediante la aplicación de técnicas histoquímicas *(micrografía izquierda)*. Además, también están presentes ovillos neurofibrilares compuestos por elementos del citoesqueleto, especialmente la proteína tau asociada a los microtúbulos, la cual se pone de manifiesto mediante técnicas inmunocitoquímicas *(micrografía derecha)*. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:302.)

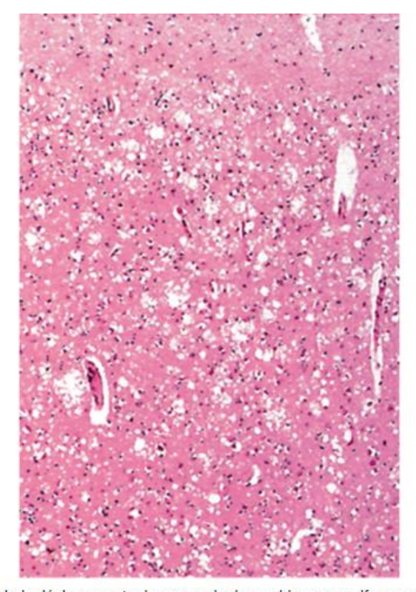


FIG. 9.42 El cerebro de los individuos con enfermedad priónica muestra la presencia de cambios espongiformes, como se evidencia en el aspecto de la corteza cerebral en esta micrografía. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:304.)

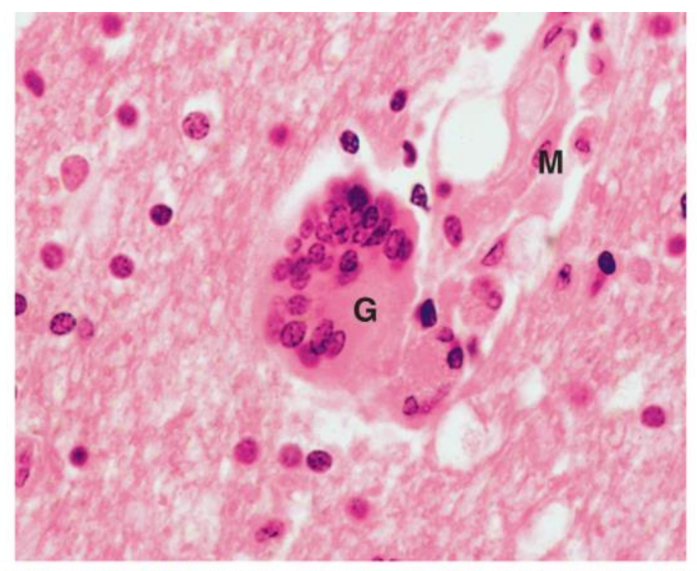


FIG. 9.43 El cerebro de los individuos con encefalitis inducida por el VIH muestra la presencia de inflamación en la sustancia blanca, puesta de manifiesto por la presencia de células mononucleares (M) y células gigantes multinucleadas (G). (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:306.)



Instrucciones del laboratorio de histología: tejido nervioso

Neuronas y neuroglía

El mejor ejemplo de una *neurona multipolar* se localiza en el asta ventral de la médula espinal. Las células grandes, con una configuración más o menos en forma de diamante, con sus numerosas dendritas y un único axón son evidentes. Las células pequeñas en que solamente se visualizan sus núcleos son la neuroglía (v. fig. 9.1, mN). Algunos ejemplos muy buenos de *neuronas unipolares* (previamente llamadas *neuronas pseudounipolares*) se ven mejor en los ganglios de la raíz dorsal, donde aparecen como células circulares grandes con núcleos redondos grandes y normalmente con un solo nucléolo grande. Las neuronas unipolares están rodeadas de células capsulares de forma cúbica (v. fig. 9.2, N, n). Otras células neurogliales pueden apreciarse en la corteza cerebral teñida con impregnaciones argénticas. Buscar los *astrocitos protoplásmicos* con forma estrellada, cuyas prolongaciones cortas se extienden hacia los vasos sanguíneos y contactan con ellos a través de sus pedicelos (v. fig. 9.11, FA, *flechas*, VS, *punta de flecha*). Rodeando las neuronas en el cerebelo también se aprecian claramente células de *microglía* con sus cortas prolongaciones (v. fig. 9.15, Mg, *flechas*, Ne). Los *astrocitos fibrosos*, visibles en el cerebelo con tinción de Bielschowsky, son reconocibles como manchurrones oscuros con largas prolongaciones sin ramificar (v. fig. 9.12, *flecha*).

Nervios periféricos

Las *secciones longitudinales de los nervios periféricos* imitan de alguna forma las secciones longitudinales de los tendones. Sin embargo, de cerca, es evidente que los nervios tienen una apariencia ondulada. Los núcleos ovales de las células de Schwann tienen una tinción mucho más clara que los núcleos de los fibroblastos de los tendones. Obsérvese también la vaina de mielina y ocasionalmente el nódulo de Ranvier (v. fig. 9.22, CS, *flecha*). A gran aumento, la mielina de apariencia granular rodea los axones, los cuales aparecen como líneas finas. Se observan numerosas células de Schwann, así como una serie de nódulos Ranvier (v. fig. 9.23, M, A, NCS, *flecha*). A bajo aumento, las *secciones transversales de nervios periféricos* se observan segmentadas en fascículos, donde cada fascículo está rodeado por su propio perineuro. En el interior del perineuro hay numerosos axones mielinizados, parcialmente ocultos por los núcleos de las células de Schwann (fig. 9.24, P, A). A gran aumento, el endoneuro se evidencia como una línea fina que rodea la vaina de mielina del axón; los núcleos de la célula de Schwann también son claramente evidentes (v. fig. 9.25, En, M, A, NCS).

Ganglios simpáticos

Los *ganglios simpáticos* están bastante vascularizados y alojan neuronas simpáticas posganglionares multipolares, motoneuronas, del sistema nervioso autónomo. Estas neuronas de formas irregulares poseen núcleos redondos grandes, cada uno con un nucléolo muy evidente, y están rodeadas por células de soporte aplanadas (v. figs. 9.29 y 9.30, VS, NSP, N, nu, CS).

Ganglios de la raíz dorsal

Los *ganglios de la raíz dorsal* son ganglios sensitivos que alojan el soma de neuronas unipolares (pseudounipolares). Cada soma posee un núcleo grande y un nucléolo, y está rodeado de células pequeñas con cápsula de células cúbicas. Las prolongaciones centrales y periféricas de estas células unipolares se reúnen en haces de fibras nerviosas. La presencia de numerosos vasos sanguíneos indica que los ganglios de la raíz dorsal tienen una rica vascularización (v. figs. 9.32 y 9.33, Cb, N, nu, Cc, FN, VS).

Plexo coroideo

El *plexo coroideo* es un pliegue de la piamadre que alberga gran cantidad de capilares fenestrados revestidos del epitelio ependimario cúbico simple (v. fig. 9.36, C, Pc).

Corteza cerebral

La *corteza cerebral*, recubierta de piamadre, está compuesta de seis capas, cada una de las cuales exhibe una combinación de tipos neuronales únicos para dicha capa en particular. La capa directamente profunda a la piamadre es la primera capa, la capa molecular, que tiene pocas neuronas y los núcleos presentes pertenecen a la neuroglía. La segunda capa, la capa granular externa, muestra la presencia de células granulares y neuroglía. La tercera capa, la capa piramidal externa, se caracteriza por la presencia de células piramidales, células granulares y neuroglía. Obsérvese que los núcleos de las células granulares son más grandes que los de la neuroglía. La cuarta, la quinta y la sexta capas no se representan en esta micrografía (v. fig. 9.37, PM, CG, Ng, CP).

Corteza cerebelosa

La *corteza cerebelosa* posee tres capas que se aprecian bien en la micrografía a bajo aumento. La superficie externa de la corteza cerebelosa está recubierta de la piamadre vascular, y más profundamente a esta se localiza la capa molecular. La segunda capa tiene solamente el grosor de una sola capa de células, la capa de Purkinje compuesta de células de Purkinje. La capa más profunda de la corteza es la capa granulosa. La capa molecular contiene somas celulares dispersos; los núcleos corresponden a células en cesta. La capa de la célula de Purkinje aloja los somas grandes de las células de Purkinje y la capa granulosa está estrechamente empaquetada con el soma de algunas células granulares (v. fig. 9.38, PM, CM, CP, CG). A mayor aumento, en la capa de las células de Purkinje se aprecian dos grandes células de Purkinje con sus núcleos bien redondos y los nucléolos bien definidos, así como su árbol dendrítico sumamente desarrollado entrando en la capa molecular (v. fig. 9.39, CP, N, D).

Preguntas de revisión

1. El sistema nervioso posee neuronas y neuroglía. ¿Cuál de las siguientes células de la neuroglía procede de células de la médula ósea?

   a. células de Schwann
   b. astrocitos
   c. oligodendroglía
   d. células ependimarias
   e. microglía

2. La neurona que no está presente en un arco reflejo de dos neuronas se conoce como:

   a. motoneurona
   b. neurona sensitiva
   c. neurona aferente
   d. neurona eferente
   e. interneurona

3. Las líneas densas mayores de un axón mielinizado:

   a. representan la superficie extracelular fusionada de la membrana de la célula de Schwann
   b. representan las superficies citoplásmicas fusionadas de la membrana de la célula de Schwann
   c. se localizan en el nódulo de Ranvier
   d. se alinean perpendicularmente a la línea intraperíodo
   e. están ausentes en las vainas de mielina formadas por la oligodendroglía del sistema nervioso central

4. El mantenimiento del potencial de reposo depende fundamentalmente de:

   a. las bombas de Na^+-K^+
   b. los canales de Ca^{2+}
   c. los canales de salida de K^+
   d. los canales de K^+ dependientes del voltaje
   e. los canales de Na^+ dependientes del voltaje

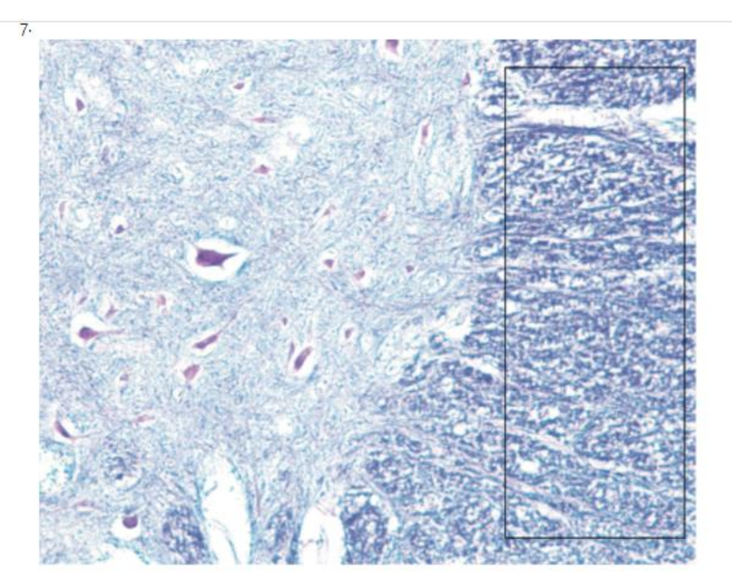
5. Cuando un potencial de acción alcanza a la membrana presináptica, provoca la apertura de canales iónicos dependientes de voltaje que permiten el flujo de entrada de iones específicos, lo que provoca que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana presináptica y libere sus sustancias neurotransmisoras mediante exocitosis en la hendidura sináptica. Estos canales iónicos dependientes de voltaje permiten el:

   a. flujo de entrada de Na^+
   b. flujo de salida de K^+
   c. flujo de entrada de Cl^-
   d. flujo de entrada de Ca^{2+}
   e. flujo de salida de Cl^-

6. Durante el desarrollo embrionario, las células derivadas de la cresta neural migran para formar:

   a. neuronas parasimpáticas preganglionares
   b. neuronas simpáticas preganglionares
   c. interneuronas
   d. motoneuronas del asta ventral de la médula espinal
   e. neuronas en el plexo de Auerbach

7.



La región en el interior del rectángulo es la:

a. corteza cerebelosa

b. médula cerebelosa

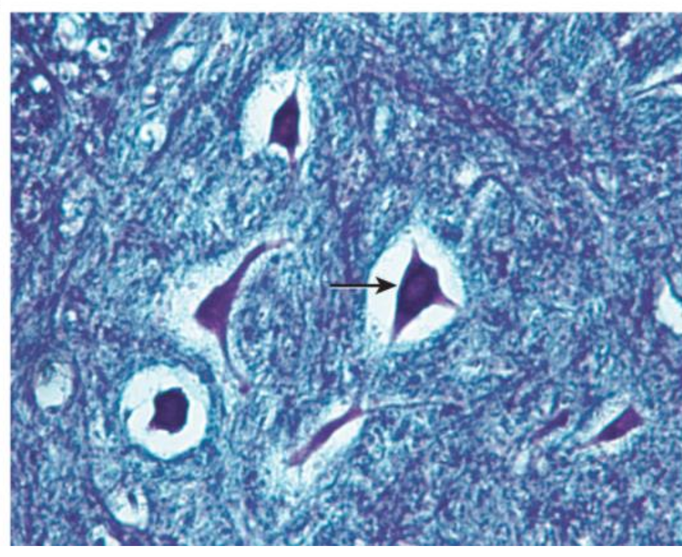
c. sustancia gris de la médula espinal

d. sustancia blanca de la médula espinal

e. corteza cerebral



8.



Identifique la célula en la punta de la flecha.

a. neurona unipolar

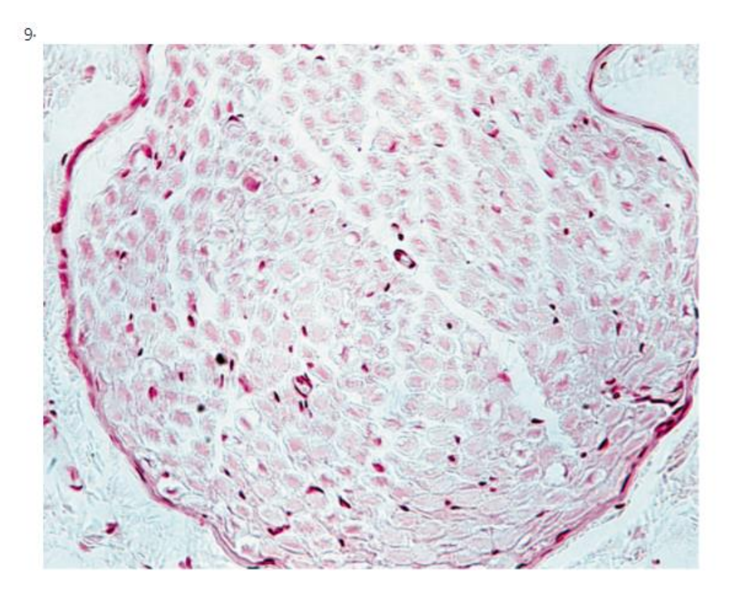
b. neurona pseudounipolar

c. neurona bipolar

d. interneurona

e. neurona multipolar

9.



Identifique la estructura en la totalidad del campo.

a. ganglio de la raíz dorsal

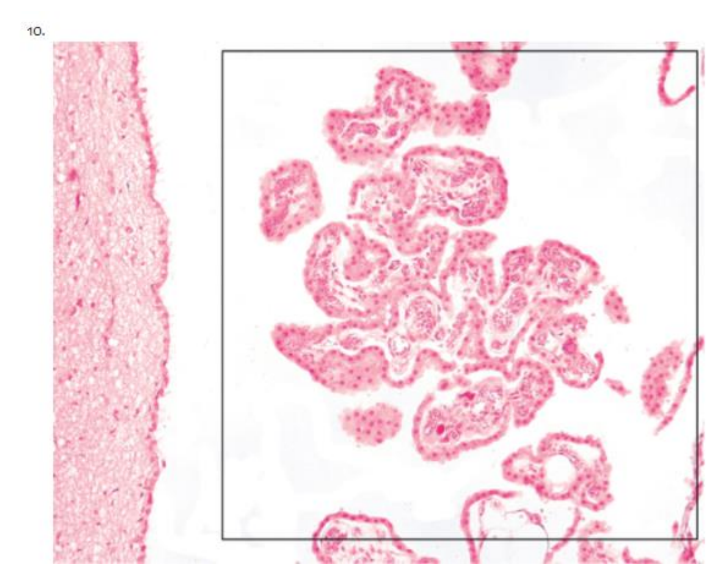
b. fibra nerviosa

c. tejido adiposo

d. ganglio autónomo

e. tejido conjuntivo embrionario

10.



La estructura localizada en el rectángulo es responsable de:

a. la formación del líquido cefalorraquídeo

b. la eliminación del líquido cefalorraquídeo

c. el revestimiento de los ventrículos del cerebro

d. el revestimiento del canal central de la médula espinal

e. la formación de neuronas nuevas

Respuestas

1. E. La microglía son fagocitos que residen en el encéfalo y que derivan de precursores de monocitos de la médula ósea. Las células de Schwann están presentes en el SNP, donde forman las vainas de mielina y aíslan a los axones. Los astrocitos proporcionan soporte metabólico y estructural a las neuronas del SNC. La oligodendroglía realiza funciones en el SNC que son similares a las de las células de Schwann en el SNP. Las células ependimarias revisten los ventrículos del encéfalo y el canal central de la médula espinal.
2. E. El arco reflejo de tres neuronas está compuesto de neuronas sensitivas (aferentes) y neuronas motoras (eferentes) y las interneuronas interpuestas entre ellas. La interneurona está controlada por centros superiores y puede «instruirse» para detener la progresión del impulso transmitido por la neurona sensitiva para alcanzar la motoneurona. El arco reflejo de dos neuronas, como el reflejo rotuliano, carece de interneurona.

3. B. Las líneas densas principales de los axones mielinizados representan las superficies citoplásmicas fusionadas de la membrana de la célula de Schwann. No pueden localizarse en los nódulos de Ranvier, ya que no hay mielina en el nódulo. Las líneas densas principales discurren en paralelo a la línea intraperíodo y están presentes en las vainas de mielina formadas por la oligodendroglía del SNC.
4. C. Los canales de salida de K^+ en el plasmalema permiten un flujo de salida relativamente continuo de los iones de potasio desde la célula a favor de su gradiente de concentración. Aunque los canales de salida de K^+ permiten la entrada de iones de sodio en la célula, aproximadamente sale 100 veces más potasio que entra sodio y su efecto sobre el potencial de reposo es mínimo. Las bombas de Na^+-K^+ también tienen un efecto mínimo sobre el potencial de reposo, pero su principal contribución es mantener el equilibrio osmótico de la célula. Los canales de K^+ dependientes de voltaje ayudan a restablecer el potencial de reposo después de la despolarización. Los canales de Na^+ dependientes de voltaje son responsables de invertir el potencial de reposo. Los canales de calcio permiten la entrada de calcio en la célula para facilitar la adhesión de las vesículas sinápticas a las zonas activas del pie del axón.
5. D. El flujo de entrada de Ca^{2+} facilita la fusión de las vesículas sinápticas sometidas a la influencia de las proteínas SNARE (receptor SNAP) con la membrana presináptica, vaciando los neurotransmisores en las hendiduras sinápticas a través de exocitosis. El resto de los iones carece de efectos directos sobre las vesículas sinápticas.
6. E. Las neuronas del plexo de Auerbach, como los ganglios del sistema nervioso periférico, se originan a partir de la cresta neural. Las neuronas autónomas posganglionares, pero no las preganglionarias, se originan a partir de la cresta neural. Ni las interneuronas ni las motoneuronas de la médula se originan a partir de la cresta neural.
7. D. La sustancia blanca de la médula espinal es evidente, ya que puede reconocerse fácilmente la sustancia gris del asta ventral con sus grandes motoneuronas multipolares.
8. E. Esta neurona tiene tres prolongaciones claramente evidentes y se aprecia una cuarta prolongación; por lo tanto, esta es una neurona multipolar del asta ventral de la sustancia gris de la médula espinal.
9. B. Este es un corte transversal de una fibra nerviosa, como se evidencia por el perineuro circundante y los numerosos axones mielinizados. Obsérvese que algunos de los axones muestran los núcleos de las células de Schwann.
10. A. Esta es una micrografía del plexo coroideo, cuya función es fabricar LCR. El LCR se elimina de los espacios subaracnoideos por estructuras conocidas como granulaciones aracnoideas.

---

[*] Aunque las proteínas con carga negativa del citoplasma de la neurona no cruzan la membrana plasmática, sí influyen en el comportamiento de diversas sustancias cargadas. Sin embargo, su función en la generación y conducción de los impulsos nerviosos no se describe aquí. Para una explicación en profundidad de estos fenómenos, se remite al lector interesado a libros de texto de Fisiología y Neurociencias.

10: Sangre y hematopoyesis

La sangre, un tejido conjuntivo especializado, es un líquido rojo, desde claro hasta oscuro, viscoso, ligeramente alcalino (pH, 7,4), que representa aproximadamente el 7% del peso corporal total, con un volumen total aproximado de unos 5 l en un adulto normal. Está compuesta de elementos formes (**eritrocitos, leucocitos** y **plaquetas**) suspendidos en un componente líquido (la matriz extracelular), conocido como ***plasma*** (figs. 10.1 y 10.2).

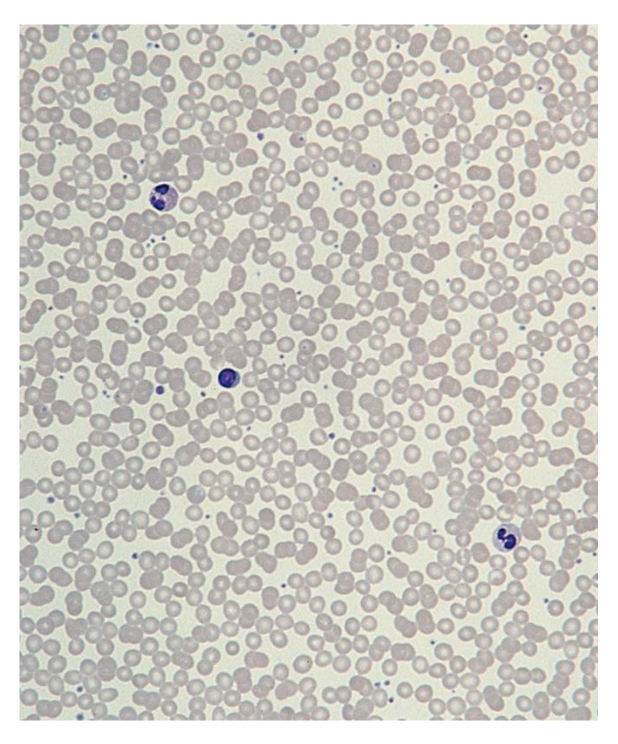


FIG. 10.1 Micrografía de la sangre circulante. Obsérvese la abundancia de eritrocitos, así como tres leucocitos. Obsérvese también la presencia de numerosas plaquetas que aparecen como pequeños puntos entre los eritrocitos (×270).

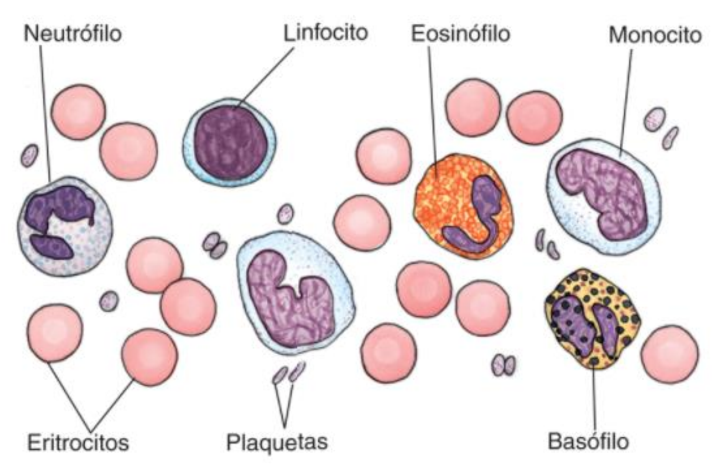


FIG. 10.2 Diagrama de las células y plaquetas de la sangre circulante.

Dado que la sangre circula por el organismo dentro de los límites del sistema circulatorio, es un vehículo ideal para el transporte de sustancias. Las principales funciones de la sangre son el transporte de nutrientes desde el aparato digestivo a todas las células del cuerpo y, luego, la entrega de los productos de desecho de estas células a los órganos específicos para su eliminación. Otros numerosos metabolitos, productos celulares (p. ej., hormonas y otras moléculas de señalización) y electrólitos también son transportados por el torrente sanguíneo a sus destinos finales. El oxígeno (O_2) es transportado por la hemoglobina de los eritrocitos desde los pulmones para su distribución a las células del organismo, y el dióxido de carbono (CO_2) es transportado tanto por la hemoglobina como por el componente líquido del plasma (como ion bicarbonato, HCO_3^-, así como en su forma libre) para su eliminación por los pulmones.

La sangre también ayuda a regular la temperatura corporal y en el mantenimiento del equilibrio ácido-base y osmótico de los líquidos corporales. Por último, actúa como una vía para la migración de los leucocitos entre diversos compartimentos de tejido conjuntivo del organismo.

El estado líquido de la sangre necesita la existencia de un mecanismo de protección, la **coagulación,** para detener su flujo en caso de daño del árbol vascular. El proceso de coagulación viene mediado por las plaquetas y diversos factores hemáticos que transforman la sangre de un estado líquido a un estado de gel.

Cuando se extrae la sangre del cuerpo y se coloca en un tubo de ensayo, se produce la coagulación a menos que se recubra el interior del tubo con un anticoagulante como la heparina. Mediante la centrifugación de la sangre líquida, los elementos formes se depositan en el fondo del tubo como un precipitado rojo (44%) cubierto por una delgada capa translúcida, la **capa leucocitaria** (1%), y el plasma líquido permanece en la parte superior como el sobrenadante (55%). El precipitado rojo está formado por eritrocitos, y el volumen total de eritrocitos se conoce como ***hematocrito,*** mientras que la capa leucocitaria está formada por leucocitos y plaquetas.

La vida media de las células sanguíneas es limitada y requiere su constante renovación para mantener una población circulante constante. Este proceso de diferenciación de las células sanguíneas, a partir de precursores conocidos de células sanguíneas, se denomina ***hematopoyesis*** (también conocido como *hemopoyesis*).

Sangre

La sangre está compuesta por un componente líquido (el plasma) y elementos formes, que constan de varios tipos de células sanguíneas y plaquetas.

El examen con el microscopio óptico para identificar las células sanguíneas circulantes se basa en alguna de las modificaciones de Wright o Giemsa de la técnica original de Romanovsky, en la que se usaba una mezcla de azul de metileno y eosina. El azul de metileno tiñe de azul los componentes celulares ácidos, y la eosina tiñe de rosa los componentes alcalinos. Además, otros componentes se colorean de azul rojizo uniéndose a los **azures,** sustancias que se forman cuando el azul de metileno se oxida.

Plasma

El plasma es un líquido amarillento en el que están suspendidas y/o disueltas las células, las plaquetas, los compuestos orgánicos y los electrólitos.

Durante la coagulación, algunos de los componentes orgánicos e inorgánicos del **plasma** se integran en el coágulo. El líquido restante de color pajizo, que ya no tiene los componentes de la formación del coágulo disueltos o suspendidos en él, se denomina ***suero.***

El plasma está compuesto de un 90% de agua, un 9% de proteínas y un 1% de sales inorgánicas, iones, compuestos nitrogenados, nutrientes y gases. Los tipos, orígenes y funciones de las **proteínas sanguíneas** se enumeran en la tabla 10.1.

Tabla 10.1

Proteínas del plasma

Proteína	**Tamaño**	**Fuente**	**Función**
Albúmina	60.000-69.000 Da	Hígado	Mantiene la presión osmótica coloidal y transporta ciertos metabolitos insolubles
Globulinas Globulinas α y β	80.000-1 × 10^6 Da	Hígado	Transportan iones metálicos, lípidos unidos a proteínas y vitaminas liposolubles
Globulina γ		Células plasmáticas	Anticuerpos de defensa inmunitaria
PROTEÍNAS DE LA COAGULACIÓN			
(p. ej., protrombina, fibrinógeno, globulina aceleradora)	Diverso	Hígado	Formación de hebras de fibrina
Proteínas del complemento de C1 a C9	Diverso	Hígado	Destrucción de microorganismos e iniciación de la inflamación
LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS			
Quilomicrones	100-500 µm	Células epiteliales del intestino	Transporte de triglicéridos al hígado
Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL)	25-70 nm	Hígado	Transporte de triglicéridos desde el hígado a las células del organismo
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	3 × 10^6 Da	Hígado	Transporte de colesterol desde el hígado a las células del organismo

Los capilares y las vénulas pequeñas son permeables y permiten que el plasma entre en los espacios de tejido conjuntivo, donde se conoce como **líquido extracelular**, cuya composición de electrólitos y pequeñas moléculas es similar a la del plasma. Sin embargo, la concentración de proteínas en el líquido extracelular es mucho más baja que en el plasma, debido a que, incluso las proteínas pequeñas, como la albúmina, no pueden atravesar el revestimiento endotelial de un capilar o el de una vénula.

Correlaciones clínicas

La **albúmina,** una de las proteínas del plasma, es la principal responsable del establecimiento de la **presión osmótica coloidal** de la sangre, la fuerza que mantiene el volumen sanguíneo normal al oponerse al movimiento del líquido desde los capilares y las vénulas hacia los espacios intersticiales.

Elementos formes

Los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas constituyen los elementos formes de la sangre.

Eritrocitos

Los eritrocitos son las células sanguíneas más pequeñas y numerosas de la sangre; carecen de núcleo y son responsables del transporte de oxígeno y dióxido de carbono hacia y desde los tejidos.

Cada **eritrocito** se asemeja a un disco bicóncavo que mide 7,5 µm de diámetro, 2 µm de grosor en su región más ancha y menos de 1 µm de grosor en su centro. Cuando se tiñen con las tinciones de Giemsa o Wright, muestran un color rosa salmón (figs. 10.3 y 10.4). Su forma proporciona a la célula una gran área de superficie en relación con su volumen, lo que aumenta de este modo su capacidad para el intercambio gaseoso. Aunque las células precursoras de los eritrocitos poseen núcleos y orgánulos durante su desarrollo y maduración, los expulsan antes de entrar en la circulación. Por tanto, los eritrocitos maduros circulantes carecen de núcleo y de orgánulos, pero tienen enzimas solubles en su citosol. Dentro del eritrocito, la enzima **anhidrasa carbónica** facilita la formación de ácido carbónico a partir de CO_2 y agua. Este ácido se disocia para formar bicarbonato (HCO_3^-) e hidrógeno (H^+). La mayor parte del CO_2 se transporta a los pulmones para su exhalación en forma de bicarbonato. La capacidad del bicarbonato para atravesar la membrana plasmática del eritrocito viene mediada por la proteína integral de la membrana **banda 3**, un intercambiador aniónico que intercambia bicarbonato intracelular por Cl^- extracelular; este intercambio se conoce como ***desplazamiento del cloruro.*** Otras enzimas son las de la **vía glicolítica (vía de Embden-Meyerhoff)**, así como las enzimas responsables de la **derivación de monofosfato de pentosa (derivación de monofosfato de hexosa)** para la producción de la molécula de alta energía **fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida** (**NADPH**, *reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*), una sustancia reductora. La derivación del monofosfato de pentosa no requiere la presencia de oxígeno y es el principal método por el que el eritrocito produce trifosfato de adenosina (ATP), necesario para su demanda de energía.

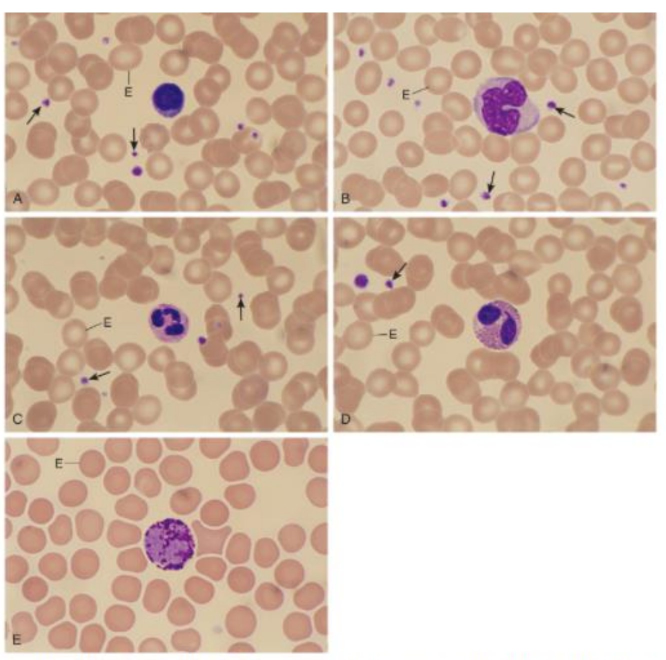


FIG. 10.3 Micrografías de células y plaquetas de la sangre circulante. Cada micrografía de esta serie muestra eritrocitos (E), plaquetas *(flechas)* y un solo leucocito. (A) Linfocito. (B) Monocito. (C) Neutrófilo. (D) Eosinófilo. (E) Basófilo (×1.325).

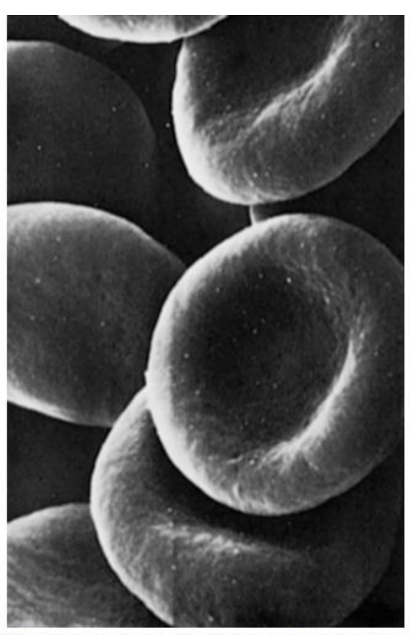


FIG. 10.4 Micrografía electrónica de barrido de eritrocitos circulantes que ilustra su forma de disco bicóncavo (×5.850). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Correlaciones clínicas

1. Durante sus 120 días de vida, cada eritrocito franquea todo el sistema circulatorio al menos 100.000 veces y, por tanto, debe atravesar innumerables capilares cuya luz es más pequeña que el diámetro de la célula. Para navegar a través de vasos de tan pequeño calibre, el eritrocito se deforma y es sometido a enormes fuerzas de cizallamiento. La membrana plasmática eritrocítica y el citoesqueleto subyacente son los que contribuyen a la capacidad del eritrocito para mantener su integridad estructural y funcional. Una vez que alcanzan los 120 días de vida, los eritrocitos se vuelven frágiles y muestran sobre su superficie un grupo de oligosacáridos que actúan como señales para los macrófagos del hígado, la médula ósea y el bazo para destruir estos eritrocitos viejos.
2. Los hombres tienen más eritrocitos por unidad de volumen de sangre que las mujeres (5×10^6 frente a $4{,}5 \times 10^6$ por mm^3), y las personas de ambos sexos que viven a grandes altitudes tienen, de forma correspondiente, más eritrocitos que los que viven en altitudes más bajas.

Hemoglobina

La hemoglobina es una proteína grande compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales está unida de forma covalente a un grupo hemo.

Los eritrocitos están llenos de **hemoglobina**, una gran proteína tetramérica (68.000 Da) compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales está unida de forma covalente a un grupo **hemo** que contiene hierro. El hierro está protegido de la oxidación por la cadena de globina, incluso aunque el oxígeno pueda unirse a él. La molécula de globina de la hemoglobina libera CO_2 en las regiones de elevada concentración de oxígeno como los pulmones y el O_2 se une al hierro de cada hemo. Sin embargo, en las regiones con escasez de oxígeno, como en los tejidos, la hemoglobina libera O_2 y liga CO_2. Esta propiedad de la hemoglobina la hace ideal para el transporte de los gases respiratorios. La hemoglobina que transporta O_2 se conoce como ***oxihemoglobina***, y la hemoglobina que transporta CO_2 se denomina ***carbaminohemoglobina*** (o ***carbamilhemoglobina***).

Correlaciones clínicas

1. Los **tejidos hipóxicos** liberan 2,3-difosfoglicérido, un hidrato de carbono que facilita la liberación de oxígeno desde el eritrocito. La hemoglobina también liga óxido nítrico (NO), una sustancia neurotransmisora que produce dilatación de los vasos sanguíneos, lo que permite a los eritrocitos liberar más oxígeno y recoger más CO_2 del interior de los tejidos corporales.
2. El **monóxido de carbono (CO)** tiene 250 veces mayor afinidad que el O_2 por el grupo hemo de la hemoglobina, y cuando el CO se une al hierro del grupo hemo, la molécula de hemoglobina se transforma en su forma (R-) Hb aumentando su afinidad por el oxígeno, de modo que no puede ser liberado a los tejidos, ni siquiera en las regiones hipóxicas. Las personas que quedan atrapadas en áreas de escasa ventilación con un motor de gasolina en marcha o en un edificio en llamas con frecuencia sucumben a la intoxicación por CO. Muchas de estas víctimas, sobre todo las de piel más blanca, en vez de mostrarse cianóticas (con una palidez azulada), tienen un aspecto saludable, con la piel de color rojo cereza, debido al color del complejo CO-hemoglobina (monoxihemoglobina de carbono), incluso aunque hayan fallecido.

En cuanto a sus secuencias de aminoácidos, existen cuatro cadenas polipeptídicas humanas normales de hemoglobina, designadas con las letras griegas *α, β, γ* y *δ*. La hemoglobina principal del feto, la **hemoglobina fetal (HbF)**, compuesta por dos cadenas alfa y dos cadenas gamma, es sustituida al poco del nacimiento por la **hemoglobina del adulto (HbA)**. Existen dos tipos de HbA normales, la **HbA_1** ($\alpha_2\beta_2$) y la **HbA_2** ($\alpha_2\delta_2$), mucho más infrecuente. En un adulto, aproximadamente el 96% de la hemoglobina es HbA_1, el 2% es HbA_2 y el 2% restante es HbF.

Correlaciones clínicas

1. Los defectos en los genes que codifican las cadenas polipeptídicas de hemoglobina producen varias enfermedades hereditarias. Las enfermedades conocidas como talasemia vienen marcadas por una disminución en la síntesis de una o más cadenas de hemoglobina. En la β-talasemia está alterada la síntesis de las cadenas β. En la forma homocigota de esta enfermedad, que es más prevalente en personas de ascendencia mediterránea, la HbA está ausente y persisten niveles elevados de HbF después del nacimiento. En el último par de años, la terapia génica ha logrado un gran éxito para tratar este cuadro. Se utilizaron lentivirus inactivados para infectar las células madre inmaduras propias del paciente obtenidas de su médula ósea con el gen de la globina normal *in vitro*. A continuación, los pacientes se sometieron a quimioterapia para destruir sus células madre mutadas y se introdujeron las células madre modificadas genéticamente. Las células madre modificadas migraron a la médula ósea y empezaron a producir hemoglobina normal. El ensayo clínico contó con 22 pacientes, nueve de los cuales presentaban un caso grave de talasemia. De estos pacientes, tres no necesitaron más transfusiones y seis necesitaron un 74% menos de transfusiones que antes del tratamiento. Los 13 pacientes restantes que presentaban grados más leves de talasemia no necesitaron más transfusiones. Actualmente están en marcha ensayos clínicos para verificar y ampliar los resultados.
2. La **anemia drepanocítica** se produce por una mutación puntual en un único sitio de la cadena *β* (la valina es incorporada en la secuencia en lugar del glutamato), lo que da lugar a la hemoglobina anómala HbS. Cuando la tensión de oxígeno se reduce (p. ej., en el agotamiento físico), la HbS cambia su forma, lo que produce eritrocitos con forma anómala (forma de media luna) que son menos flexibles, más frágiles y propensos a la hemólisis que las células normales. La anemia drepanocítica es prevalente en la población negra, sobre todo en aquellos cuyos antepasados vivieron en regiones de África donde el paludismo es endémico. En EE. UU., aproximadamente 1 de cada 600 recién nacidos afroamericanos está afectado por esta enfermedad. Las personas con anemia drepanocítica son más resistentes al paludismo, una enfermedad producida por un parásito, que las personas cuya hemoglobina no está mutada. Se creía que los eritrocitos en forma de hoz eran más resistentes a la entrada del parásito *Plasmodium falciparum*, el más letal de las cinco especies de *Plasmodium* que producen paludismo. Sin embargo, recientemente se ha descrito que los eritrocitos de las personas con anemia drepanocítica fabrican una cantidad aumentada de la enzima hemo oxigenasa 1. Esta enzima produce CO, un gas que no solo protege a la hemoglobina de su degradación, sino que limita la capacidad tóxica de *P. falciparum*, y proporciona de este modo más tiempo para que el sistema inmunitario del individuo luche contra la invasión parasitaria.

3. **La hemoglobina A1c (HbA1c o A1c)** es una hemoglobina glicada que se forma cuando los niveles de glucosa plasmática están elevados y las moléculas de glucosa se unen al extremo N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina. Esta es una reacción irreversible, por lo que, una vez unida, las moléculas de hemoglobina no pierden su glucosa. Si los niveles de glucosa plasmática permanecen elevados, los niveles de glicohemoglobina también aumentan; por tanto, una medición de los niveles de A1c es indicativa de las concentraciones de azúcar en la sangre durante los 2-3 meses previos. El nivel normal de glicohemoglobina en los adultos es aproximadamente del 4% al 5,6%. Las personas con diabetes tienen mayores niveles de A1c, porque sus concentraciones de azúcar sanguíneo son generalmente mayores que las de las personas sin diabetes. Para un paciente con diabetes, un nivel de A1c por debajo del 7% se considera muy bueno, lo que indica un buen control de los niveles de glucosa sanguínea. Los niveles de A1c superiores al 7% son preocupantes, porque, cuanto más alto sea el nivel, mayor será la probabilidad de desarrollar cuadros clínicos relacionados con la diabetes.

Membrana plasmática del eritrocito

La membrana plasmática del eritrocito y el citoesqueleto subyacente son muy flexibles y pueden soportar grandes fuerzas de cizallamiento.

La membrana plasmática eritrocítica, una típica bicapa lipídica, está compuesta por un 50% de proteínas, un 40% de lípidos y un 10% de hidratos de carbono. La mayoría de las proteínas son de tipo transmembrana, sobre todo **glicoforina A** (así como cantidades menores de glicoforinas B, C y D), **canales iónicos** (canales de potasio dependientes de calcio y Na^+-K^+ ATP) y el transportador aniónico **proteína banda 3,** que transporta Cl^- y HCO_3^-. También actúa como un sitio de anclaje para la **anquirina,** la proteína banda 4.1, la hemoglobina y enzimas glucolíticas (fig. 10.5). Además, la membrana plasmática eritrocítica también posee proteínas periféricas: espectrina, anquirina, proteína banda 4.1 y actina. La **proteína banda 4.1** actúa como un sitio de anclaje para la espectrina, la proteína banda 3 y las glicoforinas. De este modo, la anquirina, la proteína banda 3 y la proteína banda 4.1 sujetan el citoesqueleto, un enrejado hexagonal compuesto sobre todo por **tetrámeros de espectrina, actina** y **aducina,** a la cara citoplasmática de la membrana plasmática eritrocítica (v. cap. 2). Este citoesqueleto subyacente a la membrana plasmática ayuda a mantener la forma de disco bicóncavo del eritrocito.

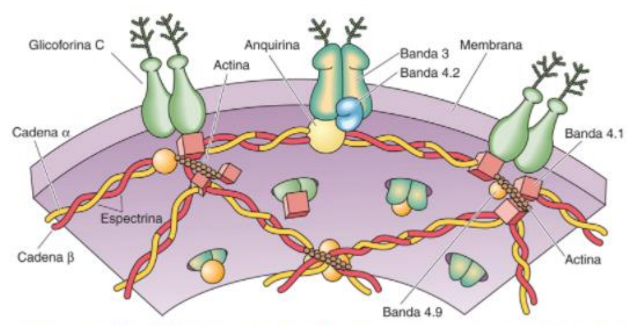


FIG. 10.5 Dibujo del citoesqueleto y de las proteínas integrales de la membrana plasmática del eritrocito. La espectrina forma una malla hexagonal que se ancla a la membrana plasmática a través de las proteínas banda 4.1 y banda 3 y la anquirina.

Correlaciones clínicas

1. Los defectos en los componentes del citoesqueleto de los eritrocitos producen diversas enfermedades marcadas por células con forma irregular. La **esferocitosis hereditaria,** por ejemplo, está producida por la síntesis de una espectrina, proteína banda 3 y proteína 4.2 anormales. Los eritrocitos de los pacientes con esta enfermedad son más frágiles y transportan menos oxígeno en comparación con los eritrocitos normales. Además, estos esferocitos son destruidos prematuramente en el bazo, lo que produce la anemia.
2. La carencia de glicoforina C es responsable de los **eritrocitos eliptocíticos,** sin que suela existir anemia hemolítica. Estas células son inestables y frágiles, y menos capaces de deformarse que los eritrocitos normales.

La superficie extracelular de la membrana plasmática del eritrocito presenta cadenas específicas heredadas de hidratos de carbono que actúan como antígenos y determinan el grupo sanguíneo de una persona con fines de una transfusión sanguínea. Los más destacados de estos son los **antígenos A, B** y **H,** que determinan los principales cuatro grupos sanguíneos **A, B, AB** y **O,** donde el antígeno H determina el grupo sanguíneo O (tabla 10.2 y fig. 10.6). Las personas que carecen del antígeno A o del B, o de ambos, presentan anticuerpos contra el antígeno que falta en su sangre; si se les hace una transfusión con sangre que contiene el antígeno del que carecen, los eritrocitos del donante son atacados por los anticuerpos séricos del receptor y, finalmente, destruidos. Como el grupo sanguíneo O no tiene antígeno A ni B, todo el mundo puede recibir sangre del grupo O, convirtiendo a estas personas en «donantes universales», y como las personas con el grupo AB no tienen anticuerpos frente a los antígenos A, B y H, pueden aceptar sangre de cualquier persona, por lo que se denominan «receptores universales».

Tabla 10.2

Sistema ABO del grupo sanguíneo

Grupo sanguíneo	Antígenos presentes	Otros
A	Antígeno A	
B	Antígeno B	
AB	Antígenos A y B	Receptor universal
O	Antígeno H, solo, sin antígenos A ni B	Donante universal

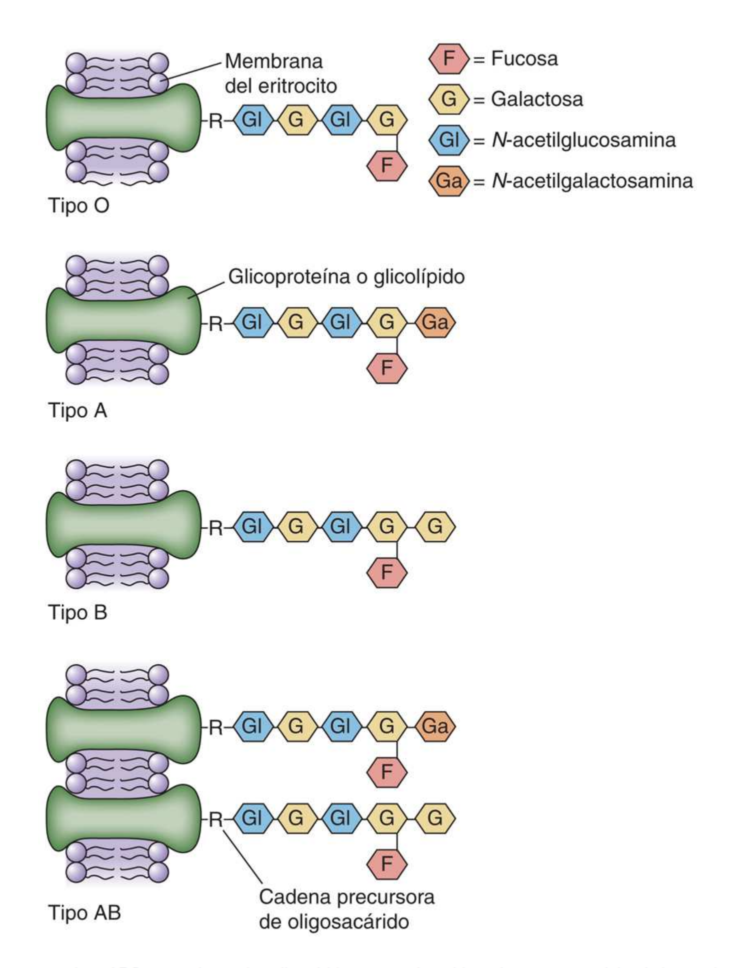


FIG. 10.6 Los antígenos del grupo sanguíneo ABO son cadenas de polisacáridos que están unidas a la cara extracelular de la membrana plasmática del eritrocito. Las cadenas de polisacáridos son idénticas entre sí, con la salvedad de la molécula de azúcar terminal. Los individuos con el tipo O tienen fucosa como su única molécula de azúcar terminal (antígeno de tipo H); los individuos con el tipo A tienen como moléculas de azúcares terminales la fucosa y la *N*-acetilgalactosamina (antígeno de tipo A); los individuos con el tipo B tienen como moléculas de azúcares terminales la fucosa y la galactosa (antígeno de tipo B), y los individuos con el tipo AB tienen el antígeno de tipo A y B en sus membranas celulares.

Correlaciones clínicas

1. Es interesante constatar que las cadenas de hidratos de carbono de los grupos sanguíneos A y B son idénticas entre sí, excepto en sus moléculas terminales de azúcar, y que las personas del grupo sanguíneo O también tienen las mismas cadenas de hidratos de carbono, pero no la molécula de azúcar terminal presente en los tipos sanguíneos A o B (es decir, tienen unos pocos componentes menos en su grupo de hidratos de carbono que los antígenos A o B). La adición del grupo de azúcar terminal de cada antígeno A y B requiere una enzima específica, y ninguna de estas dos enzimas está presente en las personas con el grupo sanguíneo O. Para el grupo sanguíneo de tipo A, la enzima A-transferasa (N-acetilgalactosamina transferasa) añade una N-acetilgalactosamina terminal al antígeno de tipo H. En el grupo sanguíneo de tipo B, la enzima B-transferasa (galactosa transferasa) terminal añade una galactosa terminal al antígeno de tipo H. En el tipo sanguíneo AB, ambas enzimas están presentes y forman el tipo A y el tipo B. En el tipo sanguíneo O no está presente ninguna enzima; por tanto, ni la galactosa ni la N-acetilgalactosamina son añadidas al antígeno H.
2. Recientemente se ha demostrado que las personas con grupo sanguíneo AB presentan mayor prevalencia de deterioro de la función cognitiva asociada al envejecimiento que las personas con otros grupos sanguíneos. Las razones de este hallazgo todavía no se comprenden.
3. En un experimento, un grupo de voluntarios bebió agua que contenía la bacteria *E. coli* aislada de un paciente con diarrea. De los voluntarios cuya sangre era del grupo A o AB, el 81% presentó diarrea, mientras que solo el 50% de los voluntarios con sangre del grupo B o del grupo O la presentaron. Estos antígenos del grupo sanguíneo también están presentes en las células que revisten el intestino. Aparentemente, *E. coli* se une más fácilmente al antígeno de tipo A que a los antígenos de tipo H o B. Una vez unida, libera su toxina, lo que provoca diarrea.

Otro grupo sanguíneo importante, el grupo **Rh,** se denomina así porque fue identificado por primera vez en monos Rhesus. Este grupo complejo engloba casi 50 antígenos, aunque muchos son relativamente poco frecuentes. Uno de los antígenos Rh, el **antígeno D (factor Rh),** es tan frecuente en la población humana que los eritrocitos del 85% de los americanos presentan el antígeno D en su superficie y, por eso, se dice que estas personas son **Rh positivos (Rh⁺).** El 15% restante de la población no presenta el antígeno y se dice que son **Rh negativos (Rh⁻).**

Correlaciones clínicas

Cuando una embarazada Rh⁻ da a luz a su primer bebé Rh⁺, es probable que una porción suficiente de la sangre del bebé pase a su circulación e induzca la formación de anticuerpos anti-Rh en la madre. Dado que el primer anticuerpo que se produce es la inmunoglobulina M (IgM), es demasiado grande para cruzar la barrera placentaria (v. cap. 12). Durante el siguiente embarazo con un feto Rh⁺, los eritrocitos del nuevo feto pasan al torrente sanguíneo de la madre y esta segunda exposición provoca la formación de anticuerpos IgG, que son más pequeños y capaces de atravesar la barrera placentaria. Estos anticuerpos atacan a los eritrocitos del feto, ocasionando eritroblastosis fetal, una enfermedad que puede ser mortal para el recién nacido. Son necesarias transfusiones prenatales y posnatales del feto para evitar el daño cerebral y la muerte del recién nacido, a menos que la madre haya sido tratada con globulina anti-D (RhoGAM) antes o poco tiempo después del nacimiento del primer bebé Rh⁺. La globulina anti-D forma complejos con el antígeno D, y evita que el sistema inmunitario de la madre lo reconozca como una molécula antigénica. Por tanto, el sistema inmunitario de la madre no produce anticuerpos, que de lo contrario atacarían a los eritrocitos del feto, y evita así la eritroblastosis fetal.

Leucocitos

Los leucocitos se clasifican en dos grandes categorías: granulocitos y agranulocitos.

El número de **leucocitos** es mucho menor que el de eritrocitos. De hecho, en un adulto sano solo hay de 6.500 a 10.000 leucocitos por mm^3 de sangre. A diferencia de los eritrocitos, los leucocitos no son funcionales en el torrente sanguíneo, sino que lo utilizan como medio de transporte desde una región del cuerpo a otra. Cuando alcanzan su destino, abandonan el torrente sanguíneo desplazándose entre las células endoteliales de los vasos sanguíneos **(diapédesis),** entran en los espacios del tejido conjuntivo y realizan su función. Dentro del torrente sanguíneo, así como en los frotis, los leucocitos son redondos; en el tejido conjuntivo, son pleomorfos. En general, defienden al organismo frente a sustancias extrañas.

Se clasifican en dos grupos:

- Granulocitos, que presentan gránulos específicos en su citoplasma.
- Agranulocitos, que carecen de gránulos en su citoplasma.

Tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen gránulos inespecíficos **(azurófilos),** que ahora se sabe que son **lisosomas.**

Existen tres tipos de granulocitos, que se diferencian según el color de sus gránulos específicos tras la aplicación de tinciones de tipo Romanovsky: neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Existen dos tipos de agranulocitos: linfocitos y monocitos. El recuento diferencial de leucocitos y sus diversas propiedades se detallan en la tabla 10.3.

Tabla 10.3

Leucocitos

	GRANULOCITOS			AGRANULOCITOS	
Características	**Neutrófilos**	**Eosinófilos**	**Basófilos**	**Linfocitos**	**Monocitos**
Número/mm^3	3.500-7.000	150-400	50-100	1.500-2.500	200-800
% de leucocitos	60-70%	2-4%	<1%	20-25%	3-8%
Diámetro (µm)					
En sección	8-9	9-11	7-8	7-8	10-12
En frotis	9-12	10-14	8-10	8-10	12-15
Núcleo	3-4 lóbulos	2 lóbulos (forma de salchicha)	Forma de S	Redondo	Forma arriñonada
Gránulos específicos	0,1 µm, rosa pálido[a]	1-1,5 µm, rosa oscuro[a]	0,5 µm, azul/negro[a]	Ninguno	Ninguno
Contenido de los gránulos específicos	Colagenasa de tipo IV, fosfolipasa A_2, lactoferrina, lisozima, fagocitina, fosfatasa alcalina, proteína unida a la vitamina B_{12}	Arilsulfatasa, histaminasa, glucuronidasa β, fosfatasa ácida, fosfolipasa, proteína básica mayor, proteína catiónica eosinófila, neurotoxina, ribonucleasa, catepsina, peroxidasa	Histamina, heparina, factor quimiotáctico eosinófilo, factor quimiotáctico neutrófilo, peroxidasa, proteasas neutrales, condroitina- sulfato	Ninguno	Ninguno
Marcadores de superficie	Receptores Fc, receptor del factor activador de plaquetas, receptor del leucotrieno B_4, molécula 1 de adhesión leucocitaria	Receptores de IgE, receptor del factor quimiotáctico eosinófilo	Receptores de IgE	*Linfocitos T:* receptores de linfocitos T, moléculas CD, receptores de IL *Linfocitos B:* inmunoglobulinas de superficie	HLA de clase II, receptores Fc
Vida útil	<1 semana	<2 semanas	1-2 años (en murinos)	De pocos meses a varios años	Pocos días en la sangre, varios meses en el tejido conjuntivo

Función	Fagocitosis y destrucción de bacterias	Fagocitosis del complejo antígeno-anticuerpo; destrucción de parásitos	Similar a los mastocitos para mediar las respuestas inflamatorias	*Linfocitos T:* respuesta inmunitaria mediada por células *Linfocitos B:* respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos	Se diferencian en macrófagos: fagocitosis, presentación de antígenos

CD, grupo de diferenciación; *HLA*, antígeno leucocítico humano; *IgE*, inmunoglobulina E; *IL*, interleucina.

[a] Utilizando tinciones de tipo Romanovsky (o sus variantes).

Neutrófilos

Los neutrófilos constituyen la mayoría de la población de leucocitos; son fagocitos ávidos y destruyen las bacterias que invaden los espacios de tejido conjuntivo.

Los **neutrófilos (leucocitos polimorfonucleares, polimorfos)** son granulocitos y son los leucocitos más numerosos, ya que constituyen del 60% al 70% de la población total de leucocitos. En los frotis sanguíneos, los neutrófilos tienen un diámetro de entre 9 y 12 µm y presentan un núcleo multilobulado (v. figs. 10.2 y 10.3). Los lóbulos, conectados entre sí por delgados puentes, aumentan en número con la edad de la célula. En las mujeres, el núcleo presenta un pequeño apéndice característico, como un **«palillo de tambor»** (***corpúsculo de Barr*** o ***cromosoma sexual***), que contiene el segundo cromosoma X condensado e inactivo; no siempre se observa en todas las células. La membrana plasmática del neutrófilo posee receptores del complemento, así como receptores Fc para IgG. Los neutrófilos están entre las primeras células en aparecer en las infecciones bacterianas *agudas*.

Gránulos de los neutrófilos

Los neutrófilos poseen gránulos específicos, azurófilos y terciarios.

En el citoplasma de los neutrófilos se hallan tres tipos de gránulos: gránulos específicos, pequeños (0,1 µm de diámetro), gránulos azurófilos, más grandes (0,5 µm de diámetro) y gránulos terciarios.

Los **gránulos específicos** contienen diversas enzimas y sustancias farmacológicas que ayudan al neutrófilo a llevar a cabo sus funciones antimicrobianas (v. tabla 10.3). En las micrografías electrónicas estos gránulos presentan una forma oblonga (fig. 10.7).

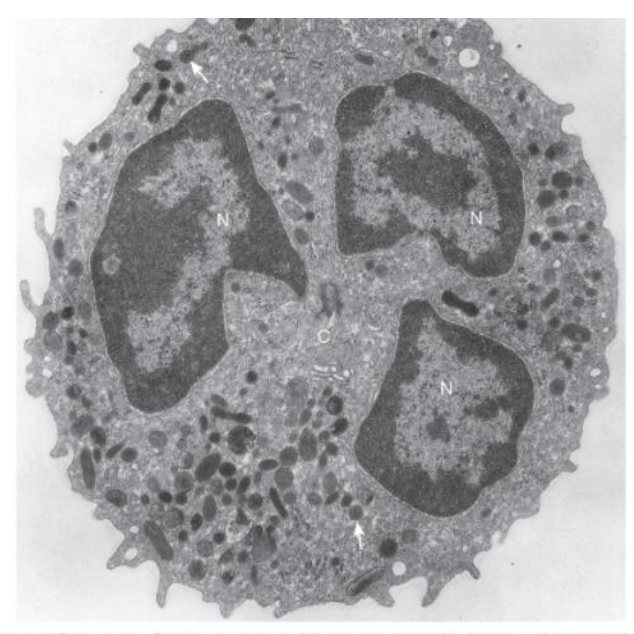


FIG. 10.7 Micrografía electrónica de un neutrófilo humano. Obsérvense los tres lóbulos del núcleo (N), la presencia de gránulos *(flechas)* en todo el citoplasma y el centríolo (C) situado en el centro. Aunque parece que hay tres núcleos distintos en esta imagen, son lóbulos del mismo núcleo cuyas conexiones están fuera del campo de observación actual. (Tomado de Zucker-Franklin D, Greaves MF, Grossi CE, et al, eds. *Atlas of Blood Cells*. Vol 1. Milan, Italy: Edi Ermes; 1981.)

Los **gránulos azurófilos** son lisosomas que contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa (MPO), la sustancia antibacteriana lisozima, una proteína bactericida que aumenta la permeabilidad, catepsina G (una enzima que puede contribuir a la destrucción y degradación de patógenos fagocitados por estas células), elastasa y una colagenasa inespecífica.

Los **gránulos terciarios** contienen gelatinasa y catepsinas, así como glicoproteínas que se insertan en la membrana plasmática.

Funciones de los neutrófilos

Los neutrófilos fagocitan y destruyen las bacterias utilizando el contenido de sus diferentes gránulos.

Los neutrófilos interactúan con sustancias quimiotácticas para desplazarse a los sitios invadidos por los microorganismos. Lo consiguen entrando en las vénulas poscapilares de la región donde se ha producido la inflamación y uniéndose a las diferentes **moléculas de selectina** localizadas en las membranas plasmáticas de la luz de las células endoteliales de estos vasos, mediante el uso de sus **receptores de selectina.** La interacción entre los receptores de selectina de los neutrófilos y las selectinas de las células endoteliales hace que los

neutrófilos rueden lentamente a lo largo del revestimiento endotelial de los vasos. A medida que los neutrófilos enlentecen sus movimientos, la **interleucina 1** (IL-1) y el **factor de necrosis tumoral** (**TNF,** *tumor necrosis factor*) inducen a las células endoteliales para que expresen la **molécula de adhesión intercelular de tipo 1** (**ICAM-1,** *intercellular adhesion molecule type 1*), a la que se unen con avidez las **integrinas** de los neutrófilos.

Cuando ocurre la unión, los neutrófilos dejan de moverse como preparación para su posterior paso a través del endotelio de la vénula poscapilar y entrada en el compartimento del tejido conjuntivo (fig. 10.8). Una vez allí, destruyen los microorganismos por fagocitosis y por la liberación de enzimas hidrolíticas (y por el **estallido respiratorio**). Además, mediante la fabricación y liberación de **leucotrienos,** los neutrófilos ayudan en la iniciación del proceso inflamatorio. La secuencia de acontecimientos es la siguiente:

1. La unión del factor quimiotáctico de neutrófilos (NCF, *neutrophil chemotactic factor*), liberado por los mastocitos y los basófilos, a los receptores NCF de la membrana plasmática de los neutrófilos facilita la liberación del contenido de los gránulos terciarios en la matriz extracelular.
2. La gelatinasa y las catepsinas degradan la lámina basal, lo que facilita la migración de los neutrófilos. Las glicoproteínas presentes en los gránulos terciarios son insertadas en la membrana plasmática y ayudan en el proceso de fagocitosis.
3. El contenido de los gránulos específicos también es liberado a la matriz extracelular, donde ataca a los microorganismos invasores y ayuda en la migración de los neutrófilos.
4. Los microorganismos, fagocitados por los neutrófilos, son engullidos en los fagosomas (fig. 10.9A, B). Las enzimas y las sustancias farmacológicas de los gránulos azurófilos son liberadas, por lo general, en la luz de estas vesículas intracelulares, donde destruyen los microorganismos ingeridos. Dadas sus funciones fagocíticas, los neutrófilos también son conocidos como *micrófagos* para distinguirlos de las células fagocíticas más grandes, los macrófagos.
5. Las bacterias son eliminadas no solo por la acción de las enzimas, sino también por la formación de compuestos de oxígeno reactivo dentro de los fagosomas de los neutrófilos. Estos son el superóxido (O_2^-), formado por la acción de la NAPDH oxidasa sobre el O_2 en un estallido respiratorio; el peróxido de hidrógeno, formado por la acción de la superóxido dismutasa a partir del superóxido, y el ácido hipocloroso, formado por la interacción de la MPO y los iones cloruro con el peróxido de hidrógeno (fig. 10.9C, D).
6. Con frecuencia, el contenido de los gránulos azurófilos es liberado a la matriz extracelular, lo que produce un daño tisular, aunque, habitualmente, la catalasa y la glutatión-peroxidasa limitan ese daño tisular degradando el peróxido de hidrógeno.
7. Una vez que los neutrófilos realizan su función de eliminar microorganismos también mueren, con la consiguiente formación de pus (la acumulación de leucocitos muertos, bacterias y líquido extracelular).
8. Los neutrófilos no solo destruyen las bacterias, sino que también sintetizan leucotrienos a partir de los ácidos araquidónicos de sus membranas plasmáticas. Estos leucotrienos recién formados ayudan en la iniciación del proceso inflamatorio.

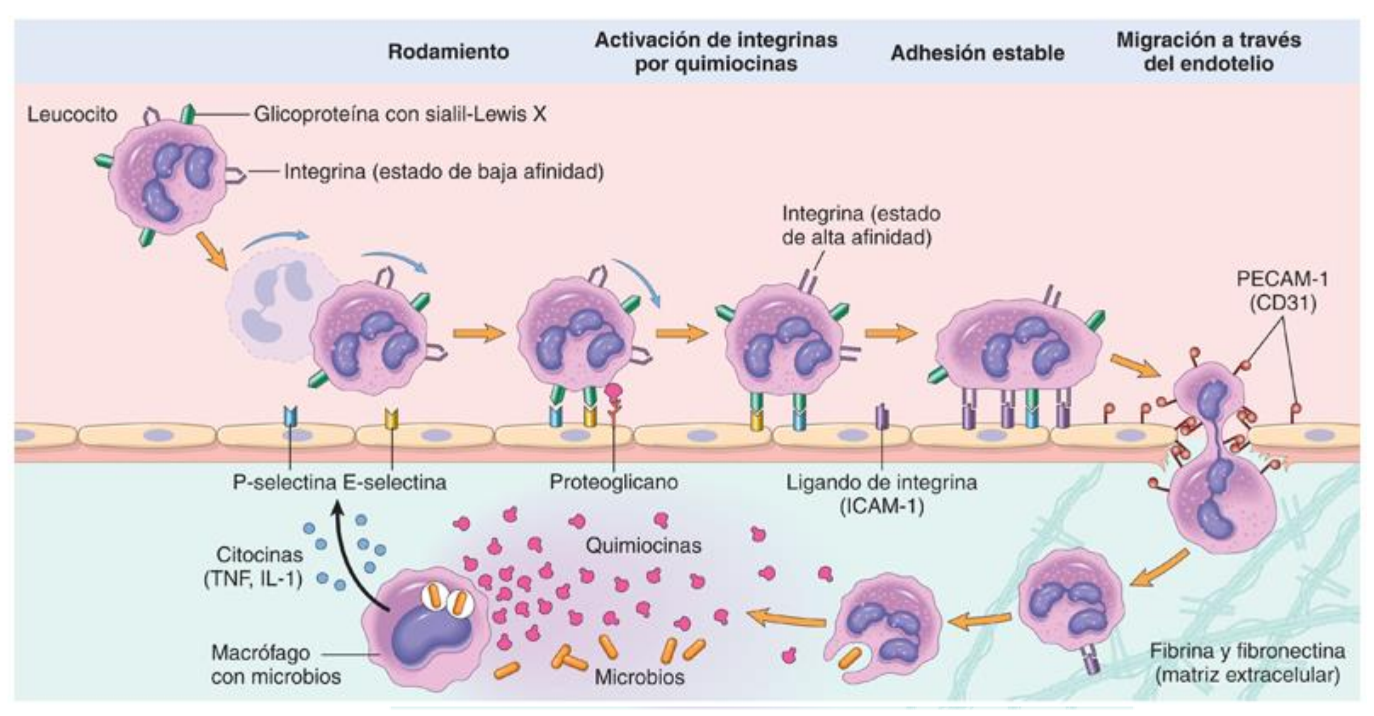


FIG. 10.8 Diagrama que muestra los múltiples pasos del proceso de migración de los neutrófilos a través del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos. (Tomado de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 9th ed. Figure 3-4, Elsevier; 2015:75.)

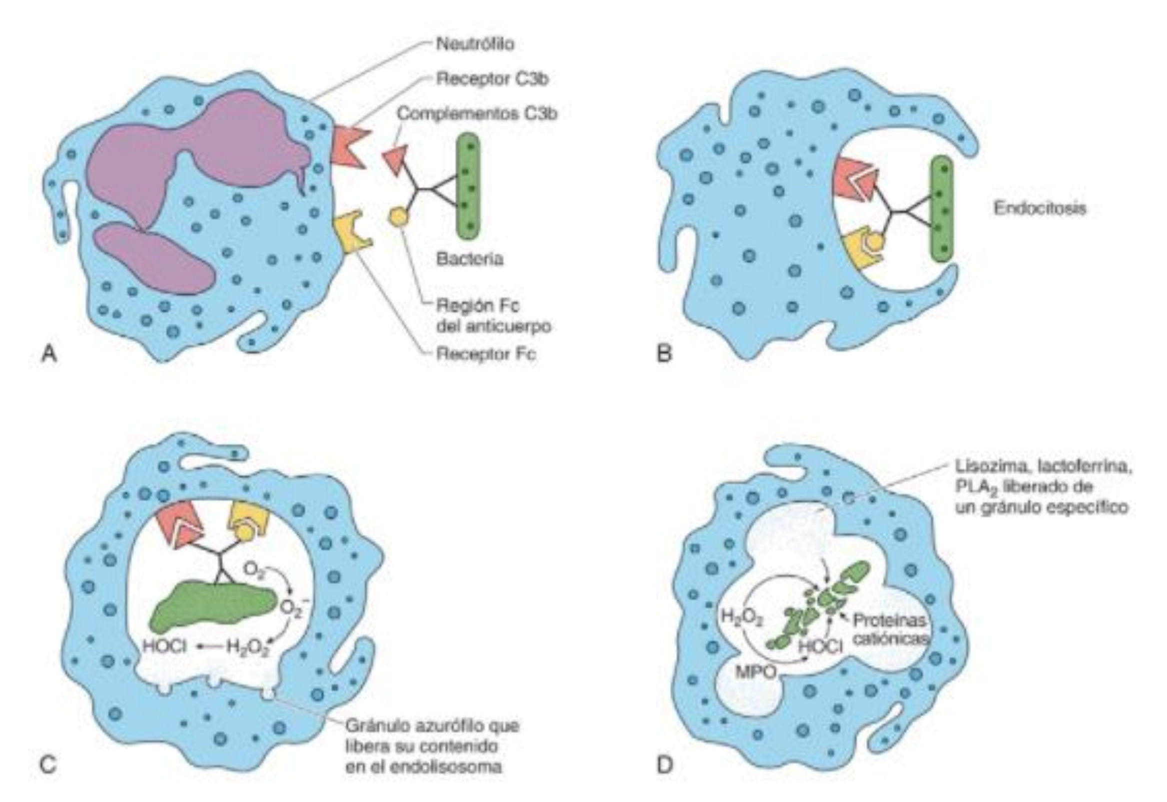


FIG. 10.9 Fagocitosis y destrucción bacterianas por un neutrófilo. Estas acciones dependen de la capacidad del neutrófilo para reconocer la bacteria a través de la presencia del complemento y/o del anticuerpo unido al microorganismo. H_2O_2, peróxido de hidrógeno; *HOCl*, ácido hipocloroso; *MPO*, mieloperoxidasa; O_2^-, ion superóxido.

Correlaciones clínicas

1. Los niños con una deficiencia hereditaria de NADPH oxidasa presentan infecciones bacterianas persistentes porque sus neutrófilos no pueden generar el estallido respiratorio frente a la agresión bacteriana. Sus neutrófilos no pueden generar superóxido, ni peróxido de hidrógeno o ácido hipocloroso durante la fagocitosis de las bacterias.
2. Las personas aquejadas de neutropenia, bajos niveles de neutrófilos en la sangre circulante, tienen problemas para luchar contra las infecciones bacterianas. Esta enfermedad puede ser aguda (si dura menos de 3 meses) o crónica (si dura más de 3 meses). La neutropenia puede ser leve (1.000-1.500 neutrófilos por mm^3 de sangre), moderada (500-1.000 neutrófilos por mm^3 de sangre) o grave (menos de 500 neutrófilos por mm^3 de sangre). Las causas de la neutropenia pueden ser una disminución en la producción de los neutrófilos por la médula ósea o una excesiva destrucción de estos fuera de la médula ósea.

Eosinófilos

Los eosinófilos fagocitan los complejos antígeno-anticuerpo y eliminan los parásitos invasores.

Los **eosinófilos** son granulocitos que suponen menos del 4% de la población total de leucocitos. Son células redondas en suspensión y en los frotis sanguíneos (10-14 µm de diámetro), pero pueden ser polimorfas durante su migración a través del tejido conjuntivo. Tienen núcleos bilobulados, en forma de salchichas, con los lóbulos conectados por una delgada hebra de conexión (v. figs. 10.2 y 10.3). En su membrana plasmática poseen receptores para las IgG e IgE y el complemento. Las micrografías electrónicas muestran un pequeño aparato de Golgi ubicado en el centro, una cantidad limitada de retículo endoplasmático rugoso (RER) y unas pocas mitocondrias que suelen localizarse cerca de los centríolos, próximos al centro de la célula. Los eosinófilos son producidos en la médula ósea, y la **interleucina 5 (IL-5)** estimula la proliferación de sus precursores y su diferenciación en células maduras. En ausencia de IL-5, se desarrollan basófilos en lugar de eosinófilos.

Gránulos de los eosinófilos

Los gránulos específicos de los eosinófilos poseen un externum y un internum.

Los eosinófilos poseen gránulos específicos y gránulos azurófilos. Los específicos son oblongos (de 1-1,5 µm de longitud, < 1 µm de anchura) y se tiñen de color rosa intenso con las tinciones de Giemsa y Wright. Las micrografías electrónicas demuestran que los *gránulos específicos* tienen un centro cristalino electrodenso, el ***internum,*** rodeado de un ***externum*** menos electrodenso (fig. 10.10). El *internum* contiene la **proteína básica mayor,** la **proteína catiónica del eosinófilo** y la **neurotoxina derivada del eosinófilo,** las dos primeras son muy eficaces para combatir los parásitos. El *externum* contiene las enzimas enumeradas en la tabla 10.3.

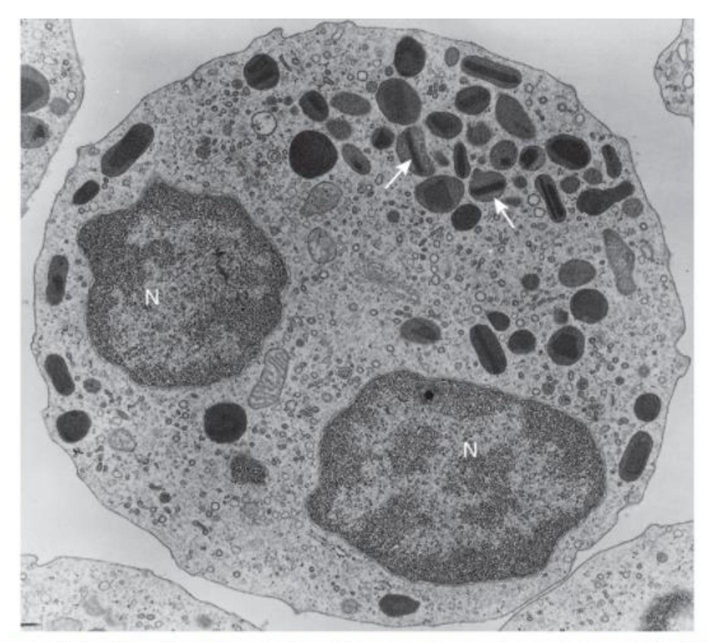


FIG. 10.10 Micrografía electrónica de un eosinófilo humano. Obsérvense el *internum* electrodenso *(flechas)* de los gránulos eosinófilos y los dos lóbulos del núcleo (N). (Tomado de Zucker-Franklin D. Eosinophil function and disorders. *Adv Intern Med.* 1974;19:1-25.)

Los gránulos azurófilos inespecíficos son lisosomas (0,5 µm de diámetro) que contienen enzimas hidrolíticas similares a las que se encuentran en los neutrófilos. Estas enzimas actúan tanto en la destrucción de los gusanos parásitos como en la hidrólisis de los complejos antígeno-anticuerpo incorporados por los eosinófilos.

Funciones de los eosinófilos

Los eosinófilos ayudan en la eliminación de los complejos antígeno-anticuerpo y en la destrucción de los gusanos parásitos.

La unión de la histamina, los leucotrienos y el factor quimiotáctico eosinófilo (liberado por mastocitos, basófilos y neutrófilos) a los receptores de la membrana celular de los eosinófilos induce la migración de estas células al lugar de la reacción alérgica, la reacción inflamatoria o la invasión parasitaria. Los eosinófilos vierten la proteína básica mayor o proteína catiónica del eosinófilo sobre la superficie de los gusanos parásitos, destruyéndolos mediante la formación de fenestraciones en sus membranas externas que facilitan, de este modo, el acceso de sustancias, como superóxidos y peróxido de hidrógeno, a la membrana plasmática y al citoplasma del parásito.

Los eosinófilos también liberan sustancias que inactivan los iniciadores farmacológicos de la respuesta inflamatoria, como histamina y leucotrieno C. Además, engullen los complejos antígeno-anticuerpo, que pasan al compartimento endosomal del eosinófilo para su degradación final. Las ribonucleasas de los gránulos azurófilos de los eosinófilos combaten los patógenos víricos. Asimismo, participan en la degradación de la fibrina.

Correlaciones clínicas

Las células del tejido conjuntivo de las proximidades de los complejos antígeno-anticuerpo liberan histamina e IL-5, lo que ocasiona un aumento en la formación y liberación de eosinófilos de la médula ósea. Por el contrario, el aumento de corticoides en sangre reduce el número de eosinófilos circulantes.

Basófilos

Los basófilos son similares a los mastocitos en cuanto a sus funciones, aunque se originan a partir de diferentes precursores en la médula ósea.

Los **basófilos** son granulocitos que suponen menos del 1% del total de la población de leucocitos. Son células redondas en suspensión, pero pueden ser polimorfas durante la migración a través del tejido conjuntivo. Tienen de 8 a 10 µm de diámetro (en los frotis sanguíneos) y un núcleo en forma de **S** que habitualmente está enmascarado por los grandes gránulos específicos presentes en el citoplasma (v. figs. 10.2 y 10.3). En las micrografías electrónicas se demuestra la presencia de un pequeño aparato de Golgi, pocas mitocondrias, un RER extenso y depósitos ocasionales de glucógeno. Los basófilos tienen varios receptores de superficie sobre su membrana plasmática, como los **receptores de inmunoglobulina E (IgE) (FcεRI)**. Los basófilos se originan en la médula ósea, pero pueden formarse solo en ausencia de IL-5.

Gránulos de los basófilos

Los basófilos poseen gránulos específicos y azurófilos.

Los **gránulos específicos** de los basófilos se tiñen de azul oscuro a negro en las tinciones de Giemsa y Wright. Su diámetro es de aproximadamente 0,5 µm y, con frecuencia, presionan contra la periferia de la célula, creando el característico perímetro «rugoso» del basófilo, tal como se observa por microscopia óptica. Estos gránulos contienen heparina, histamina, factor quimiotáctico eosinófilo, factor quimiotáctico neutrófilo, proteasas neutrales, condroitina-sulfato y peroxidasa (v. tabla 10.3). Los **gránulos azurófilos** inespecíficos son lisosomas, que contienen enzimas similares a las de los neutrófilos.

Funciones de los basófilos

Los basófilos funcionan como iniciadores del proceso inflamatorio.

En respuesta a la presencia de algunos antígenos, las células plasmáticas fabrican y liberan una clase particular de inmunoglobulina, la IgE. Las porciones Fc de las moléculas de IgE se unen a los receptores **FcεRI** de los basófilos y los mastocitos sin que haya ningún efecto aparente. Sin embargo, la próxima vez que los mismos antígenos entren en el organismo se unirán a las moléculas de IgE localizadas en la superficie de estas células. Aunque los mastocitos y los basófilos parecen tener funciones similares (v. cap. 6), son células diferentes y se originan a partir de distintos precursores en la médula ósea.

Correlaciones clínicas

En ciertas personas hiperalérgicas, una segunda exposición al mismo alérgeno puede producir una respuesta generalizada intensa. Un gran número de basófilos (y mastocitos) vacían sus gránulos, lo que produce una vasodilatación generalizada y una reducción importante del volumen sanguíneo (debido al aumento en la permeabilidad de los vasos). De este modo, la persona entra en shock circulatorio. Las células musculares del árbol bronquial se contraen, lo que ocasiona insuficiencia respiratoria. El efecto combinado es una enfermedad potencialmente mortal conocida como shock anafiláctico.

Monocitos

Los monocitos, las células sanguíneas circulantes más grandes, son agranulocitos; entran en el tejido conjuntivo y pasan a denominarse macrófagos.

Los **monocitos,** las células sanguíneas circulantes más grandes (de 12 a 15 µm de diámetro en los frotis sanguíneos), son agranulocitos y constituyen entre el 3% y el 8% de la población de leucocitos. Poseen un núcleo grande, descentrado, con forma arriñonada que con frecuencia presenta un patrón «apolillado», como burbujas de jabón, y cuyas extensiones, similares a lóbulos, parecen superponerse. La red de cromatina es gruesa, pero no demasiado densa, y típicamente poseen dos nucléolos, aunque no siempre son visibles en los frotis. El citoplasma es de color gris azulado y presenta numerosos gránulos azurófilos (lisosomas) y espacios ocasionales parecidos a las vacuolas (v. figs. 10.2 y 10.3).

Las micrografías electrónicas muestran tanto heterocromatina como eucromatina en el núcleo arriñonado, así como dos nucléolos. El aparato de Golgi generalmente está cerca de la hendidura del núcleo. El citoplasma contiene depósitos de gránulos de glucógeno, unos pocos perfiles de RER, algunas mitocondrias, ribosomas libres y numerosos lisosomas. La periferia de la célula muestra microtúbulos, microfilamentos, vesículas pinocíticas y filopodios.

Los monocitos permanecen en la circulación durante unos pocos días; luego migran a través del endotelio de las vénulas y capilares al tejido conjuntivo, donde se diferencian en **macrófagos** o **células dendríticas.** A continuación, exponemos una introducción a las propiedades y funciones de los macrófagos (v. más detalles en el cap. 12).

Funciones de los macrófagos

Los macrófagos fagocitan material particulado de desecho, producen citocinas necesarias para las respuestas inflamatoria e inmunitaria y presentan epítopos a los linfocitos T.

Los macrófagos son ávidos fagocitos y, como miembros del sistema mononuclear fagocítico, fagocitan y destruyen las células muertas y envejecidas (p. ej., los eritrocitos viejos), así como los antígenos y partículas extrañas (p. ej., bacterias). La destrucción se lleva a cabo dentro de los fagosomas, tanto mediante la digestión enzimática como mediante la formación de superóxido, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso. Producen citocinas que activan la respuesta inflamatoria, así como la proliferación y maduración de otras células.

Además, ciertos macrófagos y células dendríticas son células presentadoras de antígenos que fagocitan estas sustancias y presentan a los linfocitos T inmunocompetentes los fragmentos más antigénicos de estas macromoléculas, conocidas como *epítopos,* junto con las proteínas integrales y el antígeno leucocítico humano de clase II (**HLA de clase II,** *human leukocyte antigen*), también conocido como *antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II* (MHC-II, *major histocompatibility complex II*).

En respuesta a partículas extrañas de gran tamaño, los macrófagos se pueden fusionar entre sí formando células gigantes de cuerpo extraño, que son lo suficientemente grandes como para fagocitar la partícula extraña grande.

Linfocitos

Los linfocitos son agranulocitos que forman la segunda población más grande de leucocitos.

Los linfocitos son agranulocitos que constituyen del 20% al 25% del total de la población de leucocitos circulantes. Son células redondas en los frotis sanguíneos, pero pueden ser polimorfas a medida que migran a través del tejido conjuntivo. Son algo más grandes que los eritrocitos, de 8 a 10 µm de diámetro (en los frotis sanguíneos), y presentan un núcleo redondo, ligeramente hendido, que ocupa la mayor parte de la célula. El núcleo es denso, rico en heterocromatina y algo excéntrico. El citoplasma, situado en la periferia, se tiñe de un color azul pálido y contiene gránulos azurófilos. De acuerdo con su tamaño, los linfocitos pueden ser pequeños (8-10 µm de diámetro), medianos (12-15 µm) o grandes (15-18 µm), aunque los dos últimos son mucho menos numerosos (v. figs. 10.2 y 10.3).

Las micrografías electrónicas de los linfocitos muestran una escasa cantidad de citoplasma periférico que alberga unas pocas mitocondrias, un aparato de Golgi pequeño y unos pocos perfiles de RER. También se visualiza un pequeño número de lisosomas, que representan gránulos azurófilos (0,5 µm de diámetro) y una abundante cantidad de ribosomas (fig. 10.11).

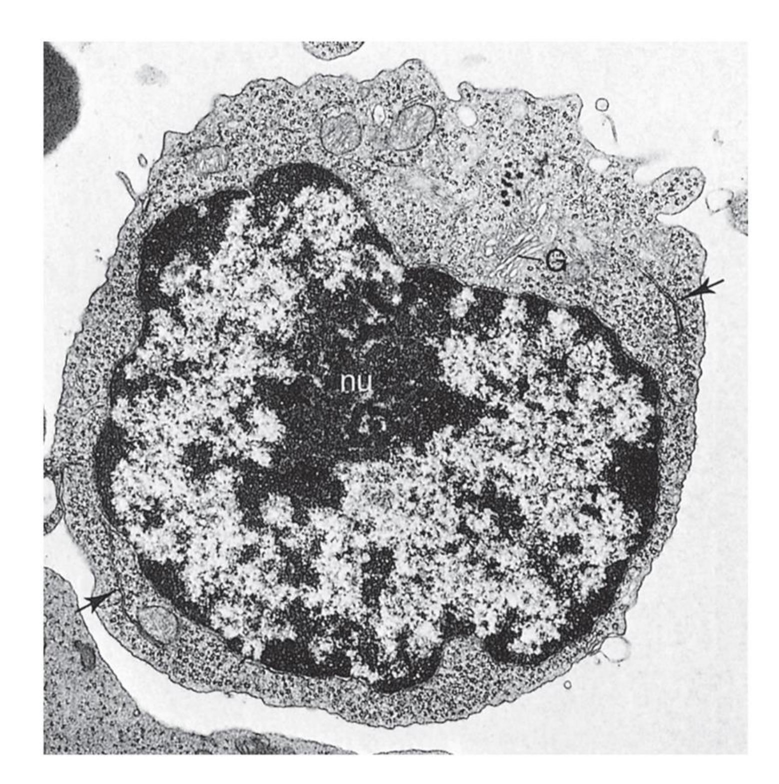


FIG. 10.11 Micrografía electrónica de un linfocito (×14.173). Las *flechas* apuntan hacia el retículo endoplasmático rugoso. *G*, aparato de Golgi; *nu*, núcleo. (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

Los linfocitos son analizados con mayor detalle en el capítulo 12; a continuación, introduciremos sus propiedades y funciones.

Tipos de linfocitos

Existen tres tipos de linfocitos: linfocitos T, linfocitos B y células nulas.

Los linfocitos se subdividen en tres categorías funcionales: **linfocitos B, linfocitos T** y **células nulas.** Aunque morfológicamente son indistinguibles entre ellos, pueden ser reconocidos desde el punto de vista inmunocitoquímico por las diferencias en sus marcadores de membrana (v. tabla 10.3). Aproximadamente el 80% de los linfocitos circulantes son linfocitos T, en torno al 15% son linfocitos B, y los restantes son células nulas. Sus vidas medias también difieren ampliamente: algunos linfocitos T pueden vivir durante años, mientras que algunos linfocitos B pueden morir en unos pocos meses.

Funciones de los linfocitos B y T

En términos muy generales, los linfocitos B son responsables del sistema inmunitario mediado por anticuerpos, mientras que los linfocitos T son responsables del sistema inmunitario mediado por células.

Los linfocitos carecen de función en el torrente sanguíneo, pero en el tejido conjuntivo son responsables del funcionamiento adecuado del sistema inmunitario. Para ser inmunitariamente competentes, los linfocitos inmaduros migran a compartimentos corporales específicos con el objeto de madurar y expresar marcadores y receptores de superficie específicos. Los linfocitos destinados a ser linfocitos B entran en regiones todavía no identificadas de la **médula ósea,** mientras que los linfocitos destinados a ser linfocitos T migran a la corteza del **timo.** Una vez se hacen inmunitariamente competentes, abandonan sus respectivos sitios de maduración, entran en el sistema linfoide y sufren mitosis, y cada uno forma un grupo de células idénticas conocido como ***clon.*** Todos los miembros de un clon particular pueden reconocer y responder al mismo antígeno.

Tras la estimulación por un antígeno específico, tanto los linfocitos B como los T proliferan y se diferencian en dos subpoblaciones:

- Los linfocitos de memoria (bien linfocitos B de memoria o linfocitos T de memoria) no participan en la respuesta inmunitaria, pero permanecen como parte del clon con una «memoria inmunitaria», listos para experimentar división celular y que su progenie lleve a cabo una respuesta frente a una exposición ulterior a un antígeno o sustancia extraña particular.
- Las células efectoras se clasifican como linfocitos B o linfocitos T (y sus subtipos) y se analizan en el apartado siguiente.

Células efectoras

Las células efectoras son linfocitos inmunocompetentes que pueden llevar a cabo sus funciones inmunitarias, es decir, la eliminación de antígenos y células extrañas o alteradas por virus.

Los linfocitos B son responsables del **sistema inmunitario mediado por anticuerpos;** es decir, se diferencian en **células plasmáticas,** que producen **anticuerpos** frente a los **antígenos.** Los linfocitos T son responsables del **sistema inmunitario mediado por células.** Algunos linfocitos T se diferencian en **linfocitos T citotóxicos (linfocitos T citolíticos)** y **linfocitos citolíticos naturales** (**NK,** *natural killer*), que establecen contacto físico con **células extrañas o alteradas por virus** y las destruyen**.** Además, ciertos linfocitos T son responsables de la iniciación y desarrollo (**linfocitos T cooperadores** *[helper]*) o de la supresión (**linfocitos T reguladores [linfocitos Treg],** anteriormente conocidos como *linfocitos T supresores*) de la mayoría de las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos o células. Consiguen esto mediante la liberación de moléculas de señalización conocidas como ***citocinas (linfocinas),*** que provocan respuestas específicas de otras células del sistema inmunitario (v. cap. 12).

Células nulas

Las **células nulas** están formadas por dos poblaciones distintas:

- Células madre circulantes, que dan lugar a todos los elementos formes de la sangre.
- Linfocitos citolíticos naturales (NK), que pueden destruir algunas células extrañas y células alteradas por virus por ellos mismos, sin la influencia del timo o de los linfocitos T.

Correlaciones clínicas

Los linfomas son un tipo de cáncer de los linfocitos (aunque algunos autores también consideran los tumores no cancerígenos de los linfocitos bajo el mismo enunciado). A pesar de que existen varias subcategorías de linfomas, se subclasifican históricamente en dos tipos principales, la enfermedad de Hodgkin (linfoma de Hodgkin) y la enfermedad no hodgkiniana (linfoma no Hodgkin). El primero representaba el 25% de los linfomas y el segundo aproximadamente el 75% de todos los linfomas. Los síntomas generales son hinchazón de los ganglios linfáticos sin dolor asociado, cansancio, picor, sudor nocturno, fiebre, malestar general y pérdida de peso inexplicada.

1. La enfermedad de Hodgkin aparece en personas de dos grupos de edad: entre finales de la adolescencia y principios de la treintena, y entre mediados de la cincuentena y principios de la sesentena. En ambos grupos, generalmente se origina en un ganglio linfático y se extiende de ganglio en ganglio. A medida que la enfermedad avanza, se disemina al hígado, el bazo, la médula ósea y los intestinos. La histopatología de los órganos afectados muestra característicamente grandes linfocitos B modificados (de 30-60 µm de diámetro), conocidos como células de Reed-Sternberg, con dos núcleos característicos que son imágenes especulares uno del otro.
2. La enfermedad no hodgkiniana aparece en la mayoría de los casos en personas de mediana edad y en ancianos. El cáncer se origina mayoritariamente a partir de los linfocitos B, aunque en un 10% de los casos son los linfocitos T los que dan lugar al tumor. El cáncer se origina en el 75% de los casos en los ganglios linfáticos, mientras que en el 25% de los casos se origina en otras regiones corporales, como el cerebro, los intestinos, el estómago e incluso la glándula tiroidea. De forma clásica, la enfermedad no hodgkiniana puede tener un bajo grado de malignidad y tarda años en desarrollarse, o bien tener un alto grado de malignidad y desarrollarse en un período de semanas o meses.

Plaquetas

Las plaquetas (trombocitos) son pequeños fragmentos celulares anucleados con forma de disco que proceden de los megacariocitos de la médula ósea.

Las **plaquetas** tienen un diámetro aproximado de 2 a 4 µm en los frotis sanguíneos (v. figs. 10.2 y 10.3). En las micrografías ópticas muestran una región periférica clara, el **hialómero,** y una región central más oscura, el **granulómero.** La membrana plasmática plaquetaria tiene numerosas moléculas receptoras, así como un **glicocálix** relativamente grueso (15-20 nm), compuesto por glicoproteínas, glicosaminoglicanos, factores de la coagulación y la fracción extracelular de la glicoproteína transmembrana Ib. Existen entre 250.000 y 400.000 plaquetas por mm^3 de sangre, cada una con una vida útil de menos de 14 días.

Túbulos y gránulos de las plaquetas

Las plaquetas poseen tres tipos de gránulos (alfa, delta y lambda), así como dos sistemas tubulares (el denso y el de apertura a la superficie).

Las micrografías electrónicas de las plaquetas muestran que tienen de 10 a 15 microtúbulos organizados en paralelo y formando un anillo dentro del hialómero. Los microtúbulos ayudan a las plaquetas a mantener su morfología discoidea. Junto con este haz de microtúbulos se encuentran los monómeros de actina y miosina, que pueden ensamblarse con rapidez para formar un aparato contráctil.

Hay dos sistemas tubulares en el hialómero, el sistema tubular de apertura a la superficie (de conexión) y el sistema tubular denso (figs. 10.12 y 10.13). El sistema de apertura a la superficie está enroscado y forma un complejo laberíntico dentro de la plaqueta. Dado que este sistema comunica con el exterior, la vertiente luminal de este sistema tubular comunica con la superficie externa de la plaqueta, lo que incrementa siete u ocho veces el área de superficie plaquetaria.

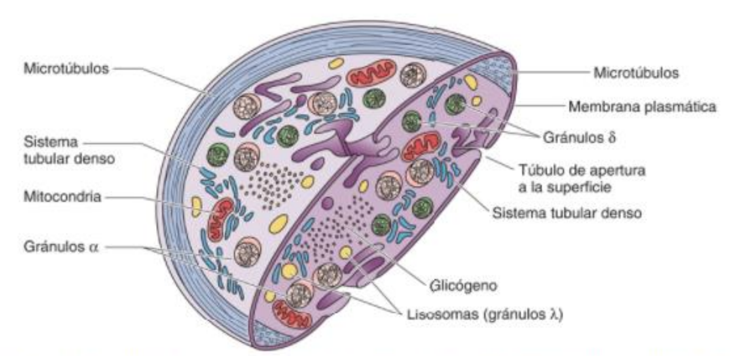


FIG. 10.12 Diagrama de la ultraestructura de una plaqueta. Obsérvese que la periferia de la plaqueta está ocupada por microtúbulos que la rodean y mantienen la morfología discoide de esta estructura.



FIG. 10.13 Micrografía electrónica de una plaqueta y dos eritrocitos en el capilar de la mucosa gástrica (×22.100). *Er,* eritrocito; *Fe,* fenestración; *Go,* aparato de Golgi; *Lb,* lámina basal; *Nu,* núcleo del capilar; *Pi,* vesículas pinocíticas; *Pl,* plaqueta. (Tomado de Rhodin JAG. *An Atlas of Ultrastructure.* Philadelphia: WB Saunders; 1963.)

La microscopia electrónica muestra la presencia de un pequeño número de mitocondrias, depósitos de glucógeno, peroxisomas y tres tipos de gránulos: **gránulos alfa (gránulos α), gránulos delta (gránulos δ)** y **gránulos lambda (gránulos λ,** lisosomas) en el granulómero. Los túbulos y gránulos, así como su contenido y funciones, se indican en la tabla 10.4. El granulómero también alberga un sistema de enzimas que permite a las plaquetas catabolizar el glucógeno, consumir oxígeno y generar ATP.

Tabla 10.4

Túbulos y gránulos de las plaquetas

Estructura (tamaño)	**Ubicación**	**Contenido**	**Función**
Sistema tubular de apertura a la superficie	Hialómero		Acelera la absorción rápida y la liberación de moléculas por parte de las plaquetas activadas
Sistema tubular denso	Hialómero		Probablemente secuestra los iones calcio para evitar la «pegajosidad» de las plaquetas
Gránulos α (300-500 nm)	Granulómero	Fibrinógeno, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, tromboplastina plaquetaria, trombospondina, factores de la coagulación	Los factores contenidos facilitan la reparación de vasos, la agregación plaquetaria y la coagulación de la sangre
Gránulos δ (cuerpos densos) (250-300 nm)	Granulómero	Calcio, ADP, ATP, serotonina, histamina, pirofosfatasa	Los factores contenidos facilitan la agregación y adhesión plaquetaria, así como la vasoconstricción
Gránulos λ (lisosomas) (200-250 nm)	Granulómero	Enzimas hidrolíticas	Las enzimas contenidas ayudan en la reabsorción del coágulo

ADP, difosfato de adenosina; *ATP,* trifosfato de adenosina.

Función de las plaquetas

Las plaquetas limitan la hemorragia al revestimiento endotelial en el caso de daño vascular.

Si el revestimiento endotelial de un vaso sanguíneo se interrumpe y las plaquetas entran en contacto con fibras de colágeno subendotelial, se **activan,** liberan el contenido de sus gránulos, y se adhieren a la región de la pared del vaso dañada **(adhesión plaquetaria)** y entre ellas **(agregación plaquetaria).** También participan en la **retracción del coágulo** y en su **eliminación.** Las interacciones de los factores tisulares, factores transmitidos por el plasma y factores derivados de las plaquetas forman un coágulo sanguíneo (figs. 10.14 y 10.15). Aunque los mecanismos de agregación y adhesión plaquetaria y de la coagulación sanguínea van más allá del alcance de la histología, algunas de sus características más destacadas son las siguientes:

1. Normalmente, el endotelio intacto produce prostaciclinas y óxido nítrico (NO), que inhiben la agregación plaquetaria. También bloquea la coagulación porque la trombomodulina y moléculas similares a la heparina, dos moléculas asociadas a la membrana, inactivan factores específicos de la coagulación.
2. Las células endoteliales dañadas no producen ni expresan inhibidores de la coagulación y la agregación plaquetaria; además, liberan factor de von Willebrand (vWF), factor tisular (conocido también como *tromboplastina*) y endotelina, un potente vasoconstrictor que disminuye la pérdida de sangre.
3. Las moléculas de glicoproteína Ib de las membranas plaquetarias se adhieren con avidez al vWF, que, seguidamente, se adhiere a las fibras de colágeno expuestas de la pared del vaso. Este contacto entre el vWF y la glicoproteína Ib induce a las plaquetas a que liberen el contenido de sus gránulos y se adhieran entre ellas. Estos tres acontecimientos se denominan colectivamente *activación plaquetaria*.
4. La liberación de algunos de sus contenidos granulares, sobre todo iones calcio, difosfato de adenosina y trombospondina, hace «pegajoso» el glicocálix de las plaquetas, lo que provoca que las plaquetas circulantes se adhieran a las plaquetas que ligan colágeno y vacíen sus gránulos.
5. El ácido araquidónico, formado en la membrana plasmática plaquetaria activada, se convierte en tromboxano A_2, un potente vasoconstrictor y un ávido activador plaquetario.

6. Las plaquetas agregadas actúan como un tapón que bloquea la hemorragia, y las plaquetas mantienen su contacto entre ellas mediante la exposición de moléculas de integrina adicionales, glicoproteínas IIb/IIIa, cuyas fracciones extracelulares establecen uniones firmes con las de las plaquetas adyacentes, formando al final el más bien débil tapón hemostático primario. Menos de media hora después de su formación, una cantidad suficiente de fibrinógeno, un constituyente normal de la sangre, contacta con el tapón hemostático primario y hace que las plaquetas adheridas se contraigan, formando un tapón hemostático secundario estable y denso que se ancla al sitio de la lesión mediante los filamentos de fibrina que se producen en el proceso de la coagulación. Para evitar la formación de un tapón hemostático secundario demasiado grande, las células endoteliales liberan prostaciclinas y NO. A medida que esto sucede, las plaquetas adheridas expresan en su membrana el factor 3 plaquetario y proporcionan la necesaria superficie fosfolipídica para el correcto ensamblaje de los factores de la coagulación (especialmente de la trombina).
7. Como parte de la compleja cascada de reacciones que involucra a los diversos factores de la coagulación, el factor tisular y la tromboplastina plaquetaria actúan sobre la protrombina circulante y la convierten en trombina. Esta es una enzima que facilita la agregación plaquetaria. En presencia de calcio (Ca^{2+}), también convierte el fibrinógeno en fibrina. El mecanismo de la coagulación sanguínea se describe en el apartado siguiente.
8. Los monómeros de fibrina producidos de este modo polimerizan y forman un retículo de fibrina que se une al tapón hemostático secundario, formándose un coágulo reticular que atrapa más plaquetas, eritrocitos y leucocitos en un coágulo estable y gelatinoso (trombo). Los eritrocitos facilitan la activación plaquetaria, mientras que los neutrófilos y las células endoteliales limitan tanto la activación plaquetaria como el tamaño del trombo.
9. Aproximadamente 1 h después de la formación del coágulo, los monómeros de actina y miosina forman filamentos finos y gruesos, que interactúan utilizando ATP como fuente energética. En consecuencia, el coágulo se reduce a casi la mitad de su tamaño previo, al tirar de los bordes de corte del vaso dañado hasta aproximarlos y minimizando así la pérdida sanguínea.
10. Cuando el vaso es reparado, las células endoteliales liberan activadores del plasminógeno tisular y activador del plasminógeno de tipo urocinasa, que convierten el plasminógeno circulante en plasmina, la enzima que inicia la eliminación del trombo, un proceso que es asistido por las enzimas hidrolíticas de los gránulos λ.

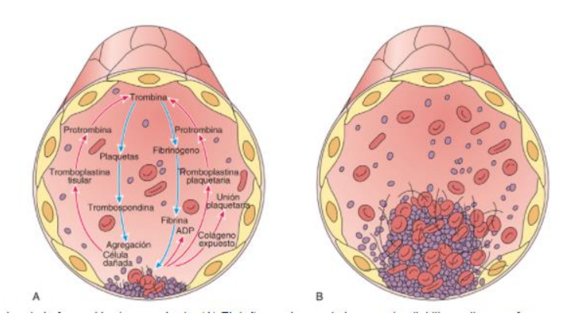


FIG. 10.14 Diagrama esquemático de la formación de un coágulo. (A) El daño en el revestimiento endotelial libera diversos factores de coagulación y detiene la secreción de inhibidores de la coagulación. (B) El aumento en el tamaño del coágulo tapona el defecto en la pared del vaso y detiene la pérdida de sangre. *ADP*, difosfato de adenosina. (Tomado de Fawcett DW. *Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology*. 12th ed. New York: Chapman and Hall; 1994.)

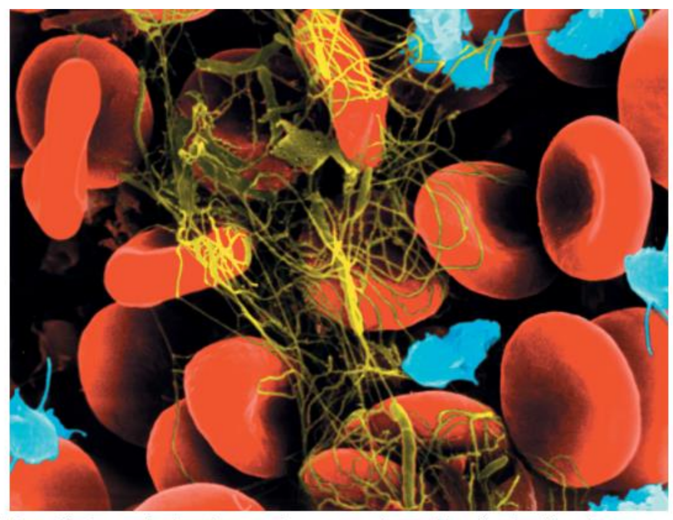


FIG. 10.15 La visión detallada de la formación de un coágulo en la sangre humana muestra muy bien cómo los diferentes componentes de la sangre están inmersos en el plasma. (La micrografía electrónica de barrido se ha coloreado para resaltar las diferentes estructuras.) Los eritrocitos *(rojo)* se enredan con la fibrina *(amarillo)*, que constituye el andamiaje del coágulo. Las plaquetas *(azul)*, que inician la coagulación, son fragmentos de células más grandes (megacariocitos). (Por cortesía de Dennis Kunkel, PhD.)

Correlaciones clínicas

1. En un paciente con una **tromboembolia,** el tipo de embolismo más frecuente, los coágulos se rompen y circulan en el torrente sanguíneo hasta que alcanzan un vaso cuya luz es demasiado pequeña para permitir su paso. Si un coágulo es lo suficientemente grande como para ocluir la bifurcación de la arteria pulmonar (embolismo acabalgado), puede producir la muerte repentina. Si un coágulo obstruye las ramas de una arteria coronaria, puede producir un infarto de miocardio.
2. Se han identificado varios tipos de **trastornos de la coagulación** que producen un sangrado excesivo. El trastorno puede ser adquirido (como en la carencia de vitamina K) o hereditario (como en la hemofilia), o puede ser producido por bajos niveles de plaquetas sanguíneas (trombocitopenia). En la síntesis de los factores de la coagulación VII, IX y X y protrombina, el hígado requiere vitamina K como cofactor. La ausencia o el nivel reducido de estos factores da lugar a una disfunción parcial o completa del proceso de la coagulación.
3. En pacientes con **trombocitopenia,** el nivel de plaquetas en sangre está disminuido. La enfermedad se agrava cuando el nivel de plaquetas se sitúa por debajo de 50.000/mm^3. Aunque el sangrado es frecuente en estos pacientes, la hemorragia es generalizada y procede de los vasos pequeños, lo que ocasiona manchas moradas en la piel. Se cree que esta enfermedad es de origen autoinmunitario, en la que se forman anticuerpos contra las propias plaquetas, y dichos anticuerpos destruyen a las plaquetas.

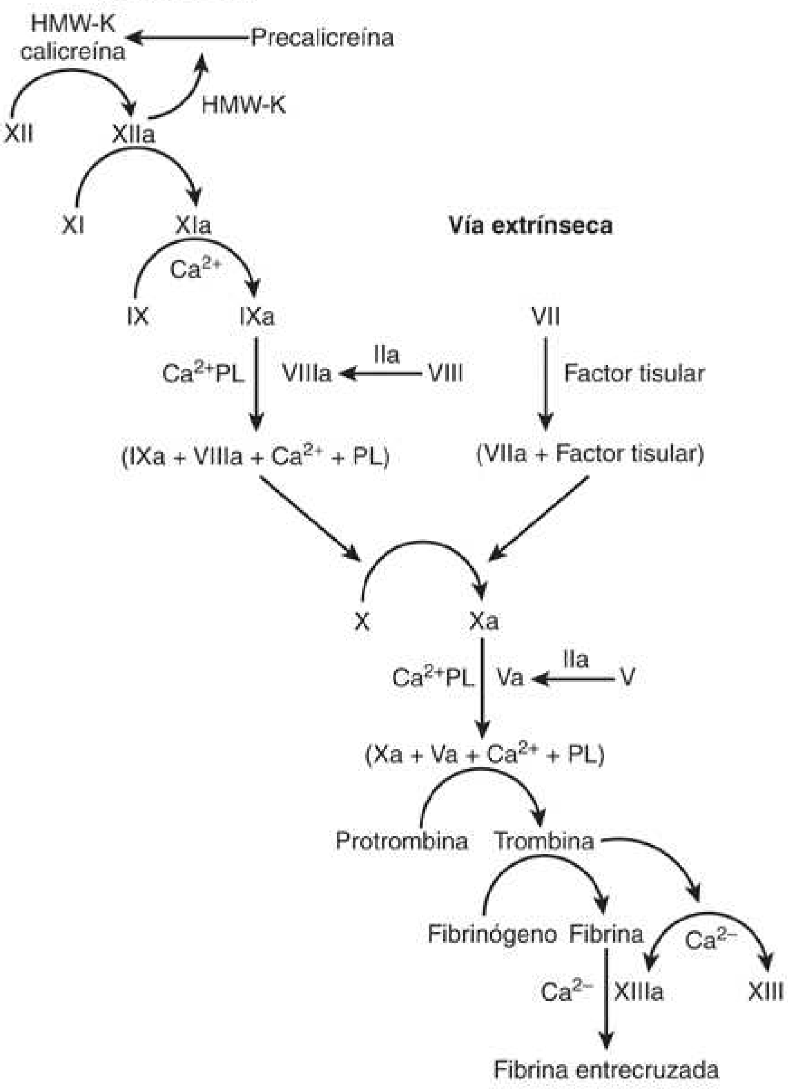
Cascada de la coagulación sanguínea

La coagulación de la sangre implica las interacciones de una serie de factores que circulan en la sangre, pero también requiere la presencia de complejos de fosfolípidos en las membranas plasmáticas de las plaquetas activadas e iones calcio (factor IV). La coagulación se produce por dos vías (tabla 10.5), la **vía del factor tisular (vía extrínseca)** y la **vía de activación por contacto (vía intrínseca).** Los pasos finales de las dos vías son idénticos entre sí y se denominan ***vía común.*** Es importante tener en cuenta que la vía del factor tisular es la *vía de coagulación principal* y que la vía de activación por contacto tiene una importancia secundaria.

- La **vía del factor tisular (extrínseca)** es una vía de inicio rápido que se produce en cuestión de segundos después de una lesión de un vaso sanguíneo si, *además* del endotelio, se daña la pared del vaso. Las células del tejido conjuntivo expuestas a la sangre y a las células endoteliales liberan **factor tisular** (**factor III,** también conocido como ***tromboplastina tisular***).
- **La vía de la activación por contacto (intrínseca)** es una **vía de inicio de acción lenta** que tiene lugar minutos después de que el endotelio *(pero no la pared del vaso)* se lesione. Dado que el endotelio está dañado, las fibras de colágeno de la pared del vaso quedan expuestas al **factor XII (factor de Hageman),** que inicia la coagulación sanguínea.
- La **vía común** es en la que convergen las otras dos vías y donde se forman los **monómeros de fibrina.** Estos monómeros se unen para producir el retículo de fibrina, que se sujeta al tapón hemostático secundario y forma el retículo del coágulo.

Tabla 10.5

Diagrama de las vías de la coagulación de la sangre



Coagulación

Número	Nombre común
I	Fibrinógeno
Ia	Fibrina
II	Protrombina
IIa	Trombina
III	Factor tisular
IV	Iones Ca^{2+}
V	Proacelerina (factor lábil)
Va	Acelerina
VII	Proconvertina (factor estable)
VIIa	Convertina
VIII	Factor antihemofílico A
IX	Factor de Christmas
X	Factor de Stuart-Prower
XI	Antecedente de tromboplastina plasmática
XIa	Tromboplastina plasmática
XII	Factor de Hageman
XIII	Factor estabilizador de fibrina (HMW-K)

Vía de la activación por contacto (vía intrínseca)

1. El cininógeno de alta masa molecular (HMW-K), junto con el factor XI, activa la precalicreína para formar calicreína

2. La calicreína y el HMW-K activan el factor XII para formar factor XIIa

3. El factor XIIa convierte el factor XI en factor XIa

4. El factor XIa, en presencia de iones Ca^{2+}, convierte el factor IX en factor IXa

5. El factor IXa, en presencia de iones Ca^{2+} y de fosfolípidos plaquetarios, activa el factor X para convertirse en factor Xa

Vía del factor tisular (vía extrínseca)

6. Cuando se activa la vía extrínseca, las células endoteliales y algunas células del tejido conjuntivo liberan factor tisular, que activa el factor VII a factor VIIa

7. El factor VIIa, junto con el factor tisular y en presencia de iones Ca^{2+}, activa el factor X a factor Xa

Vía común

8. La vía común se inicia con la activación del factor X a factor Xa.

9. El factor Xa, junto con el factor Va y en presencia de iones Ca^{2+} y de fosfolípidos de la membrana plasmática, forma un complejo de protrombinasa que convierte la protrombina (factor II) en trombina (factor IIa)

10. La trombina convierte el fibrinógeno (factor I) en monómeros de fibrina (factor Ia)

11. El factor XIIIa, en presencia de iones Ca^{2+}, facilita el entrecruzamiento de los monómeros de fibrina para formar un tapón de fibrina

Correlaciones clínicas

1. El tipo de hemofilia más frecuente se produce por una **carencia del factor VIII (hemofilia clásica),** un rasgo hereditario recesivo transmitido por las madres a sus hijos de sexo masculino. Dado que el rasgo se lleva en los cromosomas X, las niñas no se verían afectadas a menos que ambos progenitores tuvieran cromosomas X deficientes. Las personas afectadas son propensas a sangrar tras traumatismos, lo que generalmente comporta lesiones en los vasos más grandes.
2. El **síndrome de plaquetas grises** (también conocido como **deficiencia de gránulos α**) se produce por una ausencia o deficiencia en el número de gránulos α en las plaquetas. Esta mutación autosómica recesiva ocasiona una trombocitopenia con plaquetas agrandadas y granulómeros reducidos. Las personas con este síndrome presentan un aumento de los trastornos hemorrágicos y mielofibrosis (aumento de los depósitos de colágeno en la médula ósea, lo que reduce el espacio disponible para la hematopoyesis) debido a la liberación de las enzimas de los gránulos α en la médula ósea durante la formación plaquetaria por los megacariocitos.

Médula ósea

La médula ósea, un tejido conjuntivo vascular, gelatinoso, situado en la cavidad medular, está enriquecida con células que son responsables de la hematopoyesis.

La cavidad medular de los huesos largos y los intersticios entre las trabéculas de los huesos esponjosos albergan un tejido blando, gelatinoso, altamente vascular y celular conocido como ***médula ósea,*** la cual constituye casi el 5% del peso corporal total; está separada del hueso por el endostio. Es responsable de la formación de las células sanguíneas **(hematopoyesis)** y su incorporación al sistema circulatorio, realizando esta función desde el quinto mes de la vida prenatal hasta que la persona muere. También proporciona el microambiente para gran parte del proceso de maduración de los linfocitos B y para la maduración inicial de los linfocitos T.

La médula del recién nacido se denomina ***médula roja*** debido al gran número de eritrocitos que allí se produce. Hacia los 20 años, sin embargo, las diáfisis de los huesos largos albergan solo **médula amarilla,** debido a la acumulación de grandes cantidades de grasa y la ausencia de hematopoyesis en las diáfisis de estos huesos. No obstante, los huesos planos, los cortos, los irregulares y las epífisis de los largos del adulto siguen albergando médula roja.

El aporte vascular de la médula ósea de los huesos largos procede de las arterias nutricias que perforan la diáfisis a través de los orificios nutrientes, túneles que van desde la superficie exterior del hueso a la cavidad medular. Estas arterias entran en la cavidad medular y dan lugar a un número pequeño de vasos localizados en la periferia que proporcionan numerosas ramificaciones tanto centrales, a la médula, como periféricas, al hueso cortical. Las ramificaciones dirigidas hacia la parte central de la médula ósea aportan sangre a la extensa red de grandes espacios venosos conocidos como ***sinusoides*** (de 45-80 µm de diámetro). Los sinusoides drenan en una **vena longitudinal central** que, a su vez, lo hace por las venas que salen del hueso a través de vías nutricias.

Es interesante señalar que las venas de la médula ósea son *más pequeñas* que las arterias, por lo que se establece una elevada presión hidrostática dentro de los sinusoides, y este aumento de la presión mantiene su permeabilidad. Las venas, las arterias y los sinusoides forman el **compartimento vascular,** y los espacios intermedios se rellenan con grupos polimorfos de células hematopoyéticas que confluyen, y dan lugar al **compartimento hematopoyético** (v. figs. 10.16 y 10.17).

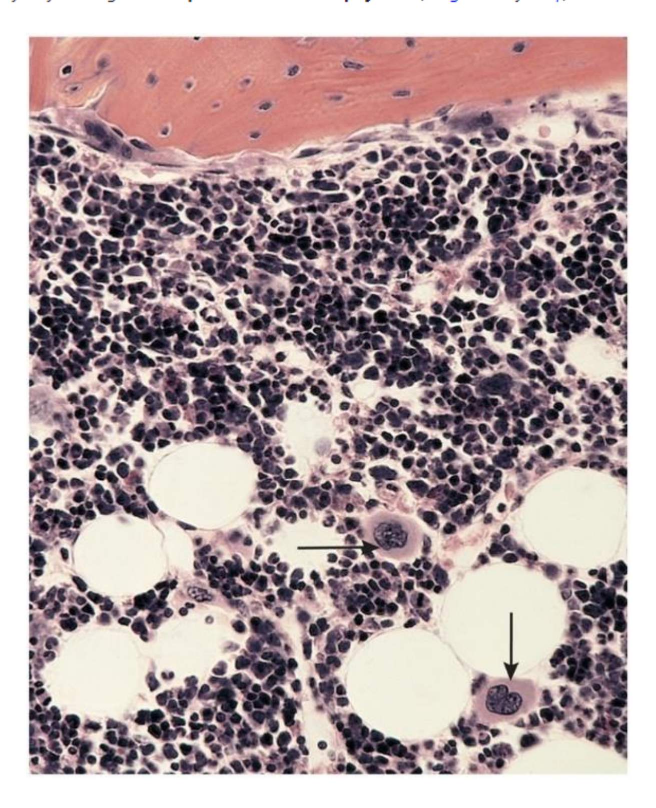


FIG. 10.16 Micrografía de la médula ósea humana que muestra dos megacariocitos *(flechas).* Obsérvese que la médula tiene una población mucho mayor de células nucleadas que la sangre periférica y la presencia de células reticulares adventicias que se asemejan a adipocitos. En la parte superior de la micrografía se ve claramente el hueso con osteocitos situados en lagunas (×270).

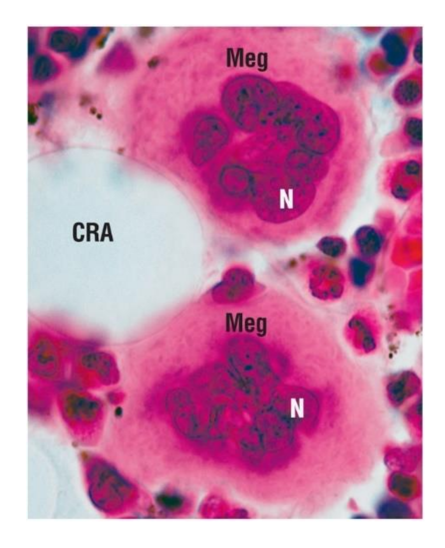


FIG. 10.17 Esta es una micrografía a gran aumento de dos megacariocitos (Meg) en la que se muestran sus núcleos grandes (N) que han sufrido endomitosis. Obsérvese que la célula reticular adventicia (CRA) se asemeja a un adipocito. Las células pequeñas en la periferia son los precursores de los leucocitos y los eritrocitos (×1.325).

Los sinusoides están revestidos por células endoteliales y rodeados por delgadas hebras de **fibras reticulares** y un gran número de **células reticulares adventicias.** Las prolongaciones de las células reticulares adventicias contactan con la escasa membrana basal de las células endoteliales, que cubren una gran parte de la superficie sinusoidal. Otras prolongaciones de estas células se alejan de los sinusoides y contactan con las prolongaciones similares de otras células reticulares adventicias, formando una red tridimensional que rodea grupos discretos de células hematopoyéticas conocidos como ***cordones hematopoyéticos*** (***islotes hematopoyéticos,*** compuestos por células sanguíneas en diversos estadios de maduración, así como por **macrófagos**). Los macrófagos no solo destruyen los núcleos expulsados de los precursores eritrocíticos, las células malformadas y el exceso de citoplasma, sino que también regulan la diferenciación y maduración de las células hematopoyéticas. Además, aportan hierro a los eritroblastos en desarrollo para usarlo en la síntesis del grupo hemo de la hemoglobina. Con frecuencia, las prolongaciones de los macrófagos penetran entre las células endoteliales para entrar en los sinusoides.

A medida que las células reticulares adventicias van acumulando grasa en su citoplasma, se parecen a los adipocitos. El volumen ocupado por estas células tan grandes reduce el tamaño del compartimento hematopoyético y transforma la médula roja en médula amarilla.

Correlaciones clínicas

En determinadas leucemias o en hemorragias graves, las células reticulares adventicias pueden perder sus lípidos y disminuir de tamaño, transformando la médula amarilla en médula roja y dejando más espacio disponible para la hematopoyesis.

Hematopoyesis prenatal

Antes del nacimiento, la hematopoyesis se subdivide en cuatro fases: mesoblástica, hepática, esplénica y mieloide.

La formación de las células sanguíneas comienza 2 semanas después de la fecundación **(fase mesoblástica)** en el mesodermo del saco vitelino, donde las células mesenquimatosas se unen formando grupos conocidos como ***islotes sanguíneos.*** Las células periféricas de estas islas forman la pared del vaso, y las células restantes se convierten en **eritroblastos,** que se diferencian en **eritrocitos** nucleados que contienen HbF. Solamente cuando se aproxima el nacimiento los **eritrocitos** contienen HbA_1 y HbA_2, así como una pequeña cantidad de HbF.

La fase mesoblástica se sustituye por la **fase hepática** alrededor de la sexta semana de gestación. Los eritrocitos circulantes todavía tienen núcleos, y los progenitores no eritroides aparecen hacia la octava semana de gestación. La **fase esplénica** empieza durante el segundo trimestre, y tanto la fase hepática como la esplénica continúan hasta el final de la gestación.

La hematopoyesis en la médula ósea **(fase mieloide)** comienza hacia el final del segundo trimestre. A medida que el sistema esquelético continúa desarrollándose, la médula ósea asume un papel creciente en la formación de las células sanguíneas. Aunque tras el nacimiento, el hígado y el bazo no son activos en la hematopoyesis, en caso de necesidad pueden revertir su estado y producir células sanguíneas.

Hematopoyesis posnatal

La hematopoyesis posnatal se produce casi exclusivamente en la médula ósea.

Dado que todas las células sanguíneas tienen una vida útil limitada, deben reemplazarse continuamente. Esta sustitución se consigue con la hematopoyesis, y comienza a partir de una población común de células madre dentro de la médula ósea (fig. 10.18). Diariamente se producen más de 10^{11} células sanguíneas en la médula para sustituir a las células que salen del torrente sanguíneo, mueren o son destruidas. Durante la hematopoyesis, las células madre sufren múltiples divisiones celulares y se diferencian a través de varias etapas intermedias, y dan finalmente lugar a las células sanguíneas maduras. La tabla 10.6 destaca las numerosas células intermedias en la formación de cada tipo de célula sanguínea madura. Todo el proceso es regulado por varios factores de crecimiento y citocinas que actúan en diferentes etapas para controlar el tipo de células formadas y su velocidad de formación.

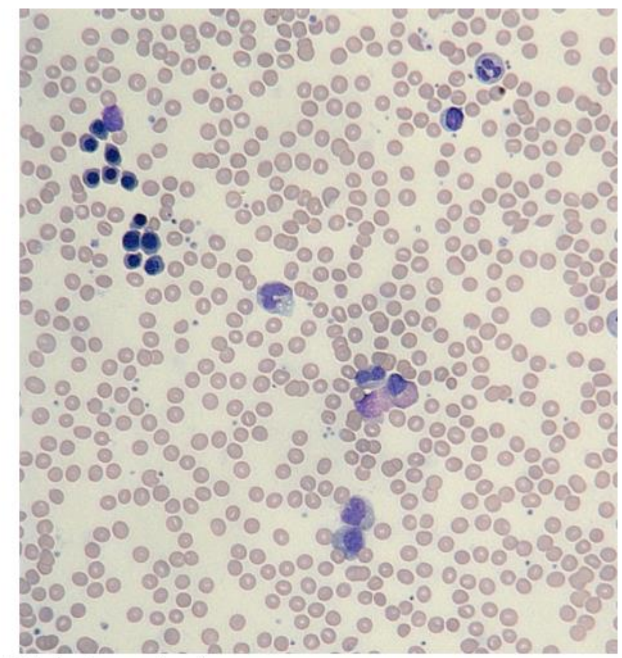
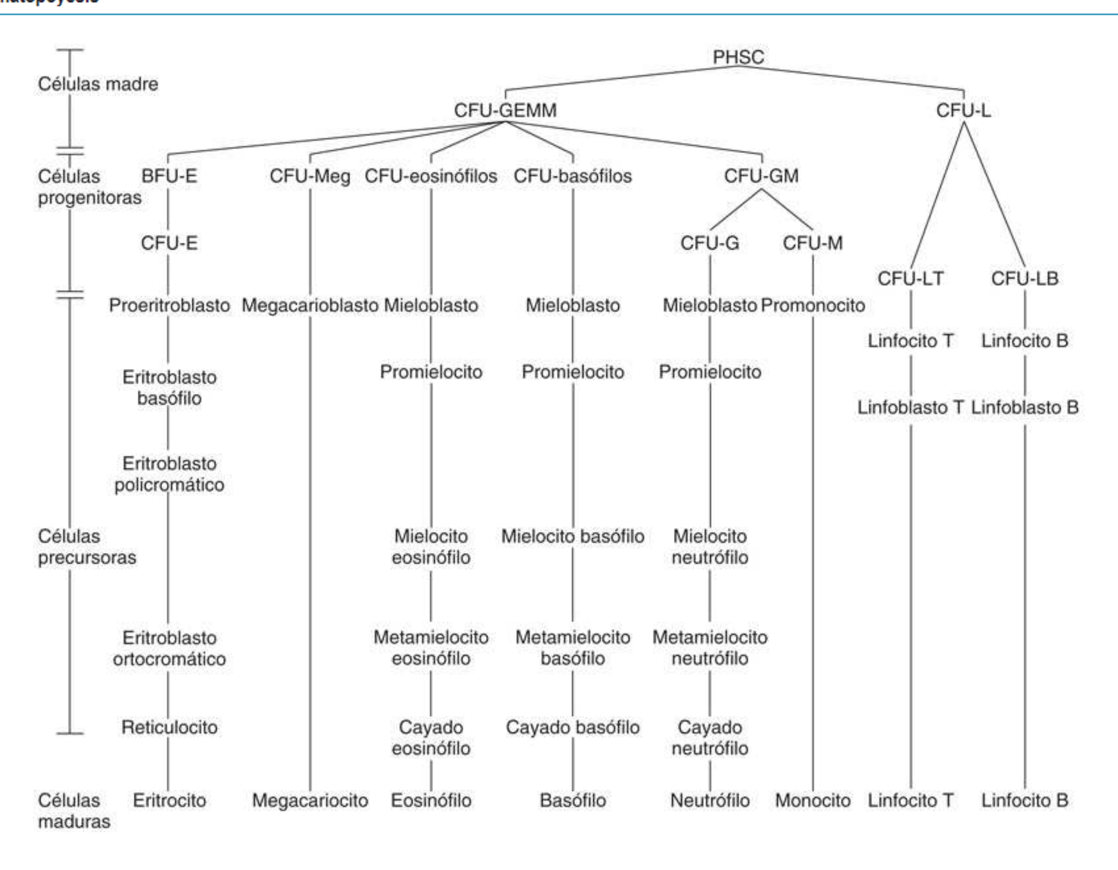


FIG. 10.18 Micrografía de un frotis de médula ósea humana (×270).

Tabla 10.6

Células de la hematopoyesis*



* Obsérvese que la estirpe de células NK, mastocitos y células dendríticas no se incluye en esta tabla.

Ba, basófilo; *BFU*, unidades formadoras de brotes; *CFU*, unidades formadoras de colonias; *E*, eritrocitos; *G*, granulocitos; *GM*, granulocitos-monocitos; *L*, linfocitos; *Meg*, megacarioblastos); *PHSC*, célula madre hematopoyética pluripotencial.

Modificado de Gartner LP, Hiatt JL, Strum J. *Histology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1988.

Células madre, células progenitoras y células precursoras

Las menos diferenciadas de las células responsables de la formación de los elementos formes de la sangre son las células madre; estas dan lugar a las células progenitoras, que se diferencian a células precursoras.

Todas las células sanguíneas se originan a partir de **células madre hematopoyéticas pluripotenciales** (**PHSC,** *pluripotential hemopoietic stem cells*), también conocidas como células madre hematopoyéticas (**HSC,** *hemopoietic stem cells*), que representan aproximadamente el 0,01% de la población de células nucleadas de la médula ósea. Habitualmente son amitóticas, pero pueden tener episodios de división celular y dar lugar a más PHSC, así como a dos tipos de **células madre hematopoyéticas multipotenciales** (**MHSC,** *multipotential hemopoietic stem cells*), también conocidos como ***progenitores multipotenciales.*** Las dos poblaciones de MHSC son **unidades formadoras de colonias de linfocitos** (**CFU-L,** *colony-forming unit-lymphocyte*), también conocidas como ***progenitores linfoides comunes*** (**CLP,** *common lymphoid progenitors*), y **unidades formadoras de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos** (**CFU-GEMM,** *colony-forming unit-granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte*), también conocidas como ***progenitores mieloides comunes*** (**CMP,** *common myeloid progenitors*). Estas dos poblaciones de MHSC son responsables de la formación de una serie de **células progenitoras** (también conocidas como ***precursores comprometidos***), cada una de las cuales da lugar a un tipo específico de los diversos tipos de células sanguíneas y plaquetas.

- Las células CFU-GEMM (progenitores mieloides comunes) son las precursoras de las líneas de células mieloides (eritrocitos, granulocitos, monocitos, células dendríticas, mastocitos y plaquetas).
- Las CFU-L (progenitores linfoides comunes) son las precursoras de las líneas de células linfoides (linfocitos T, linfocitos B, células NK y, tal vez, células dendríticas).

Tanto las PHSC como las MHSC se asemejan a los linfocitos y constituyen una pequeña fracción de la población de células nulas de la circulación sanguínea.

Las células madre se encuentran habitualmente en el estadio G_0 del ciclo celular, pero pueden pasar al estadio G_1 estimuladas por factores de crecimiento y citocinas. Las células madre iniciales se identifican porque expresan las moléculas marcadoras específicas CD34, CD59, CD133, Thy1 y *c-kit* en sus membranas plasmáticas. Los **genes *homeobox*** podrían activarse en los primeros estadios de la diferenciación de las células hematopoyéticas, específicamente *Hox1* en las líneas de células mieloides (pero no MEP, *megakaryocytic-erythroid progenitor*) y ciertos miembros del grupo *Hox2* en las líneas de células MEP (pero no granulocíticas o monocíticas).

- La CD34 ayuda en la unión de la célula a la matriz extracelular, así como a las células del estroma de la médula ósea.
- La CD59 inhibe el complemento de la formación del complejo de ataque a la membrana (analizado en el cap. 12).
- La CD133 parece ayudar en la organización tridimensional de la membrana celular; de esa forma podría ayudar en la función de la CD59.
- La Thy1 también parece ayudar a la CD34 en su función de unión de la célula a la matriz extracelular, así como a las células del estroma de la médula ósea.
- El c-*kit* es el receptor de membrana para el factor de célula madre (también conocido como *steel factor o ligando c*-kit, se explica más adelante).

Las **células progenitoras** también se asemejan a linfocitos pequeños, pero son **unipotenciales** (es decir, comprometidas en la formación de una línea celular única, como los eosinófilos). Su actividad mitótica y diferenciación están controladas por factores hematopoyéticos específicos. Estas células tienen solo una capacidad de autorrenovación limitada.

Las **células precursoras** se originan a partir de células progenitoras, son incapaces de autorrenovarse, y *tienen características morfológicas específicas que les permiten ser reconocidas como la primera célula de una línea celular particular.* Sufren división y diferenciación celular, para, finalmente, dar lugar a un clon de células maduras. A medida que la maduración y diferenciación celular prosiguen, las células subsiguientes se hacen más pequeñas, sus nucléolos desaparecen, su cromatina se hace más densa y las características morfológicas de su citoplasma se aproximan a las de las células maduras (fig. 10.19).

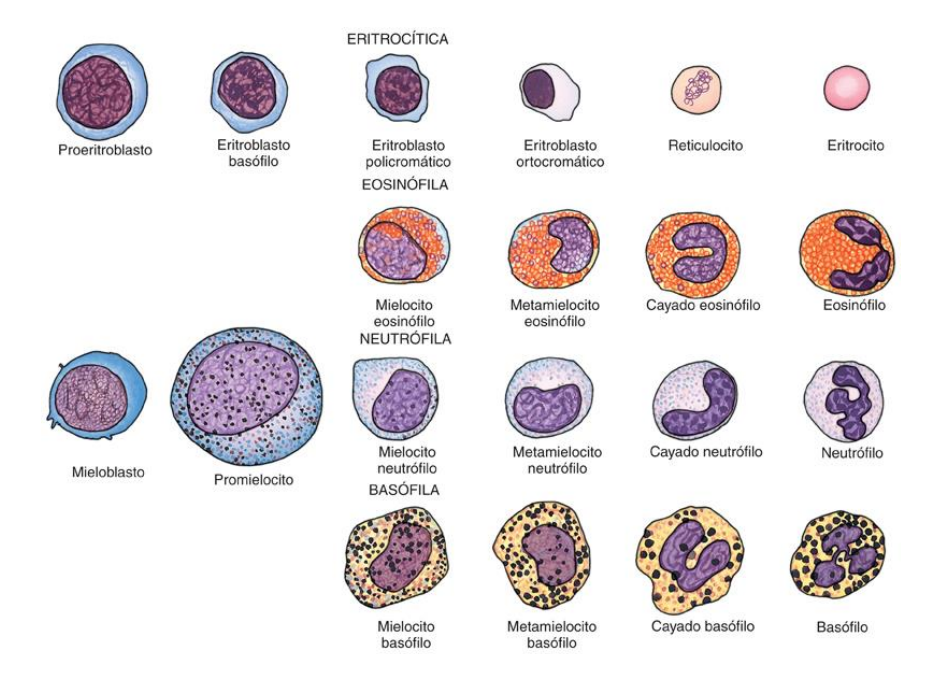


FIG. 10.19 Diagrama esquemático de las células precursoras en la formación de eritrocitos y granulocitos. Los mieloblastos y promielocitos, intermediarios en la formación de eosinófilos, neutrófilos y basófilos de los tres tipos celulares, son indistinguibles entre los tres tipos.

Correlaciones clínicas

1. El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, comentado en el cap. 12) de los pacientes que necesitan un trasplante de médula ósea tras determinados tratamientos (p. ej., radioterapia o quimioterapia) debe coincidir con el del donante. A menos que se encuentre disponible un gemelo idéntico para el trasplante, es frecuente que el injerto sea rechazado. Esto puede evitarse congelando la médula ósea del propio paciente en nitrógeno líquido y reintroduciéndola (como trasplante autólogo) después del tratamiento con radio- o quimioterapia. Dado que el número de células madre por unidad de volumen de médula ósea es relativamente pequeño, deben recogerse grandes volúmenes de médula del paciente. Nuevas técnicas que permiten aislar células madre hematopoyéticas pluripotenciales utilizando anticuerpos monoclonales frente a la molécula CD34, que se expresa solamente en estas células, permiten emplear pequeños volúmenes de médula ósea enriquecida con PHSC. Estas técnicas están siendo empleadas en la práctica clínica en pacientes con diversos tipos de tumores malignos.
2. Tal vez en un futuro relativamente próximo, las personas con trastornos hereditarios de las células sanguíneas (p. ej., anemia drepanocítica) puedan ser tratadas mediante células madre genéticamente modificadas usando el sistema CRISPR/Cas 9. Se pueden transferir células madre hematopoyéticas pluripotenciales aisladas del paciente con el gen normal (p. ej., para la hemoglobina) y reintroducirlas de nuevo como un trasplante autólogo. Estas células genéticamente modificadas, portadoras del gen normal, proliferarían y sus descendientes producirían células sanguíneas normales. Aunque el paciente aún produciría algunas células defectuosas, es de esperar que se produzcan suficientes células normales como para minimizar el defecto hereditario.

Factores de crecimiento hematopoyético (factores estimulantes de colonias)

La hematopoyesis está regulada por una serie de citocinas y factores de crecimiento, como las interleucinas, los factores estimulantes de colonias, la proteína inhibidora de macrófagos α y el factor de célula madre.

La **hematopoyesis** está regulada por numerosos factores de crecimiento, en su mayoría glicoproteínas, producidos por diversos tipos de células. Cada factor actúa sobre células madre específicas, células progenitoras y células precursoras, generalmente estimulando rápidas mitosis, su diferenciación o ambas (tabla 10.7). Algunos de estos factores de crecimiento también estimulan el funcionamiento de células sanguíneas maduras.

Tabla 10.7

Factores de crecimiento hematopoyéticos

Factores	Acción principal	Lugar de origen
Factor de célula madre (*steel factor*, ligando c-kit)	Estimula la proliferación de células madre pluri- y multipotenciales y la formación de mastocitos	Células del estroma de la médula ósea
GM-CSF	Promueve la mitosis y la diferenciación de CFU-GM; favorece la actividad de los granulocitos	Linfocitos T; células endoteliales
G-CSF	Promueve la mitosis y diferenciación de CFU-G; favorece la actividad de los neutrófilos	Macrófagos; células endoteliales
M-CSF	Promueve la mitosis y diferenciación de CFU-M	Macrófagos; células endoteliales
IL-1	Junto con IL-3 e IL-6, promueve la proliferación de PHSC, CFU-GEMM y CFU-L; suprime los precursores eritroides	Monocitos; macrófagos, células endoteliales
IL-2	Estimula la mitosis de linfocitos T y B activados; induce la diferenciación de células NK	Linfocitos T activados
IL-3	Junto con IL-1 e IL-6, promueve la proliferación de PHSC, CFU-GEMM, y CFU-L, así como todos los precursores unipotenciales (excepto LB y LT); también promueve la formación de BFU-E	Linfocitos T y B activados
IL-4	Estimula la activación de linfocitos T y B y el desarrollo de mastocitos y basófilos; también promueve la formación de BFU-E	Linfocitos T activados
IL-5	Promueve la mitosis de CFU-Eo y activa los eosinófilos	Linfocitos T
IL-6	Junto con IL-1 e IL-3, promueve la proliferación de PHSC, CFU-GEMM y CFU-L; también favorece la diferenciación de linfocitos T citotóxicos y linfocitos B	Monocitos y fibroblastos
IL-7	Promueve la diferenciación de CFU-LB y CFU-LT, y aumenta la diferenciación de células NK	Células del estroma
IL-8	Induce la migración de neutrófilos y su desgranulación	Leucocitos, células endoteliales y células del músculo liso
IL-9	Induce la activación y proliferación de mastocitos; modula la producción de IgE; promueve la proliferación de linfocitos T cooperadores *(helper)*	Linfocitos T cooperadores
IL-10	Inhibe la producción de citocinas por macrófagos, linfocitos T y células NK; facilita la diferenciación de linfocitos T citotóxicos y la proliferación de linfocitos B y mastocitos	Macrófagos y linfocitos T
IL-12	Estimula las células NK; mejora la función de los linfocitos T citotóxicos y las células NK	Macrófagos
IL-15	Estimula la maduración de células NK	Macrófagos

IL-15	Estimula la maduración de células NK	Macrófagos
Interferones γ	Activan los linfocitos B y los monocitos; incrementan la diferenciación de linfocitos T citotóxicos; aumentan la expresión del HLA de clase II	Linfocitos T y células NK
Eritropoyetina	Induce la diferenciación de CFU-E; mitosis de BFU-E	Células endoteliales de la red capilar peritubular del riñón; hepatocitos
Trombopoyetina	Proliferación y diferenciación de CFU-Meg y megacarioblastos	Hepatocitos y células de revestimiento sinusoidal del hígado; células del túbulo proximal del riñón y células del estroma de la médula ósea
Factor de transcripción GATA3	Diferenciación de linfocitos B y T	Expresado en las células correspondientes
Factores de transmisión de la familia Ikaros	Diferenciación de linfocitos B y T	Expresado en las células correspondientes
Factor de transcripción Pax5	Maduración de linfocitos B	Expresado en las células correspondientes
Factor de transcripción PU.1	Desarrollo de granulocitos, macrófagos y linfocitos B	Expresado en las células correspondientes

BFU-E, unidad formadora de brotes de eritrocitos; *CFU,* unidades formadoras de colonias; *E,* eritrocitos; *Eo,* eosinófilos; *G,* granulocitos; *GEMM,* granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos; *GM,* granulocitos-monocitos; *CSF,* factor estimulante de colonias; *HLA,* antígeno leucocitario humano; *IL,* interleucina; *L,* linfocitos; *M,* monocitos; *NK,* citolítico natural; *PHSC,* célula madre pluripotencial.

Para hacer llegar estos factores de crecimiento a sus células diana se utilizan tres rutas: 1) el transporte a través del torrente sanguíneo (como las hormonas endocrinas); 2) la secreción por parte de las células del estroma de la médula ósea en la vecindad de las células hematopoyéticas (como las hormonas paracrinas), y 3) el contacto directo célula-célula (como las moléculas de señalización de superficie).

Determinados factores de crecimiento, sobre todo el factor de célula madre (también conocido como *steel factor* o *ligando c*-kit), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulanting factor*), el factor de transcripción PU.1 y las interleucinas IL-1, IL-3, IL-6 e IL-7, estimulan la proliferación de células madre pluri- y multipotenciales, y mantienen de este modo sus poblaciones. Se cree que otras citocinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF, *monocyte colony-stimulating factor*), IL-2, IL-5, IL-6, IL-11, IL-12, la proteína inhibidora de macrófagos α (MIP-α, *macrophage inhibitory protein-α*), la trombopoyetina y la eritropoyetina, son responsables de la movilización y diferenciación de estas células en células progenitoras unipotenciales.

Los **factores estimulantes de las colonias** (**CSF,** *colony-stimulating factors*) también son responsables de la estimulación de la división celular y de la diferenciación de las células unipotenciales de la serie granulocítica y monocítica. La **eritropoyetina** activa las células de la serie eritrocítica, mientras que la **trombopoyetina** estimula la producción de plaquetas.

El **factor de célula madre** *(steel factor),* que actúa sobre las células madre hematopoyéticas pluri-, multi- y unipotenciales, es sintetizado por las células del estroma de la médula ósea y se coloca en sus membranas celulares. Las células madre deben entrar en contacto con estas células del estroma antes de activarse mitóticamente. Se cree que la hematopoyesis no se puede producir sin la presencia de células que expresen los factores de células madre, que es la razón por la que la formación posnatal de células sanguíneas se restringe a la médula ósea (y al hígado y bazo, si fuera necesario).

Las células hematopoyéticas están programadas para sufrir **apoptosis,** a menos que entren en contacto con los factores de crecimiento. Las células moribundas presentan grumos de cromatina en sus núcleos reducidos de tamaño y un citoplasma denso de aspecto granular. En su superficie celular expresan macromoléculas específicas que son reconocidas por los receptores de la membrana plasmática de los macrófagos. Estas células fagocíticas engullen y destruyen las células apoptóticas.

Se ha sugerido la existencia de factores responsables de la liberación de las células sanguíneas maduras (y casi maduras) de la médula. Estos factores todavía no se han caracterizado completamente, pero lo más probable es que sean IL, CSF y el factor de célula madre.

Eritropoyesis

La eritropoyesis o formación de eritrocitos está bajo el control de varias citocinas, a saber, el factor de célula madre, la IL-3, la IL-4 y la eritropoyetina.

El proceso de **eritropoyesis** o formación de eritrocitos genera $2{,}5 \times 10^{11}$ eritrocitos cada día. Para producir ese número tan grande de células se generan dos tipos de células progenitoras unipotenciales a partir de las **unidades formadoras de colonias de progenitores eritroides y megacariocíticos** (**CFU-MEP,** *colony forming unit-megakaryocytic erythroid progenitor*): las **unidades formadoras de brotes eritroides** (**BFU-E,** *burst-forming units-erythrocyte*) y las **unidades formadoras de colonias de eritrocitos** (**CFU-E,** *colony-forming units-erythrocyte*).

Si el nivel de eritrocitos en la circulación es bajo, el riñón produce una elevada concentración de **eritropoyetina** que, en presencia de IL-3, IL-4 y el factor de célula madre, induce a las CFU-MEP para que se diferencie en BFU-E. Estas células sufren un «brote» en su actividad mitótica y forman un gran número de CFU-E. Curiosamente, esta transformación requiere la pérdida de los receptores de IL-3.

Las CFU-E requieren una concentración baja de eritropoyetina no solo para sobrevivir, sino también para formar el primer precursor eritrocítico reconocible, el **proeritroblasto** (fig. 10.20; v. fig. 10.19). El proeritroblasto y sus descendientes (figs. 10.21 a 10.23) forman acumulaciones esféricas alrededor de los macrófagos **(células nodriza),** que fagocitan los núcleos expulsados, los eritrocitos sobrantes y los defectuosos. Las células nodriza también pueden proporcionar factores de crecimiento para ayudar en la eritropoyesis. Las propiedades de las células de la serie eritropoyética se presentan en la tabla 10.8.

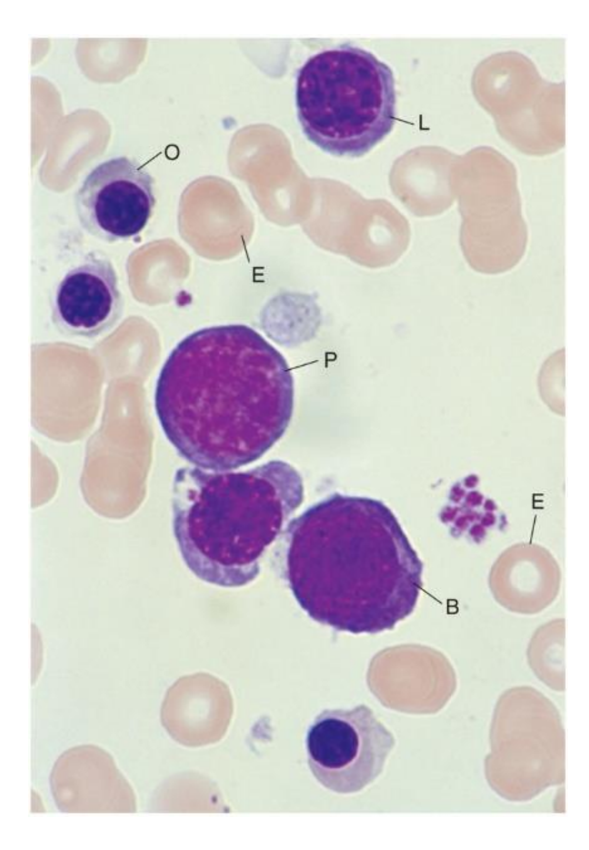


FIG. 10.20 Micrografía de la médula ósea que muestra todas las etapas de la formación de los eritrocitos, exceptuando los reticulocitos. *B,* eritroblasto basófilo; *E,* eritrocito; *L,* eritroblasto policromático; *O,* eritroblasto ortocromático; *P,* proeritroblasto (×1.325).

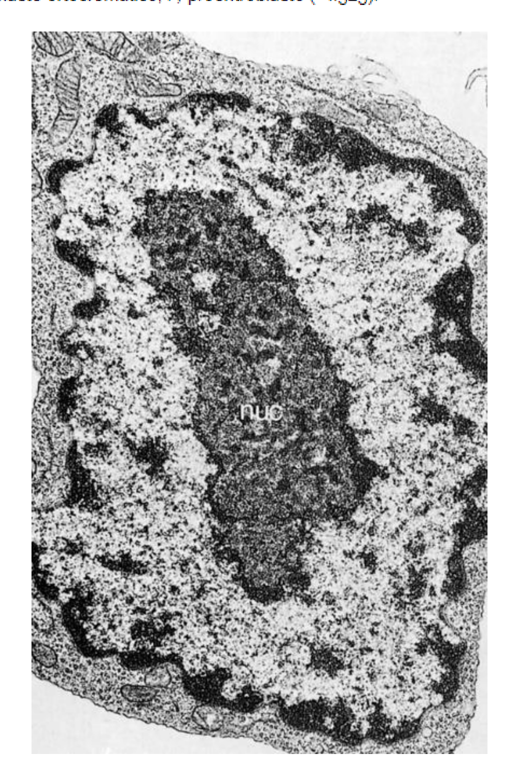


FIG. 10.21 Micrografía electrónica de un proeritroblasto que muestra su núcleo y el citoplasma perinuclear. Obsérvese que el nucleoplasma tiene un aspecto bastante uniforme y que el citoplasma es rico en mitocondrias y ribosomas libres, lo que indica que la célula es activa en la síntesis de proteínas (×14.000). *nuc,* nucléolo. (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells.* Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

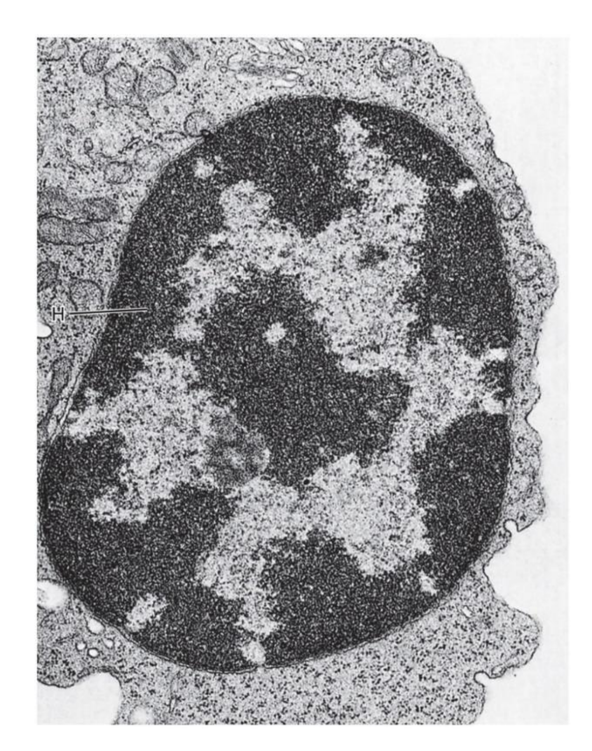


FIG. 10.22 Micrografía electrónica de un eritroblasto ortocromático. Obsérvese que el núcleo posee una gran cantidad de heterocromatina (H) (×21.300). (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

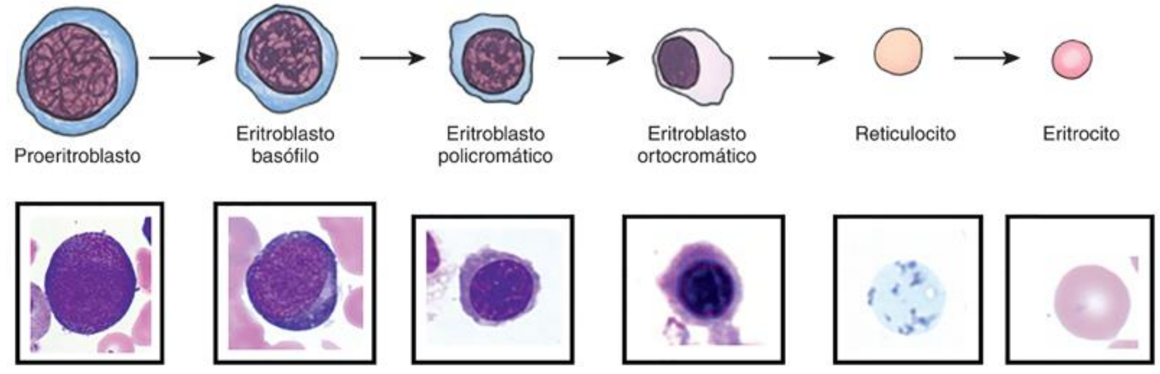


FIG. 10.23 Diagrama y micrografías de la serie eritrocítica.

Tabla 10.8

Células de la serie eritropoyética

Célula	Tamaño (µm)	Núcleo[a] y mitosis	Nucléolos	Citoplasma[a]	Micrografías electrónicas
Proeritroblasto	14-19	Redondo, rojo burdeos; red de cromatina: fina; mitosis	3-5	Gris azulado, aglutinación periférica	RER escaso; muchos polirribosomas, pocas mitocondrias; ferritina
Eritroblasto basófilo	12-17	Igual que el anterior, pero la red de cromatina es más gruesa; mitosis	¿1-2?	Igual que el anterior, pero con fondo ligeramente rosáceo	Igual que el anterior, pero hay algo de hemoglobina
Eritroblasto policromático	12-15	Redondo y teñido densamente; red de cromatina muy densa; mitosis	Ninguno	Amarillento rosado en fondo azulado	Igual que el anterior, pero hay más hemoglobina
Eritroblasto ortocromático	8-12	Pequeño, redondo, denso; extrínseco o está siendo expulsado; sin mitosis	Ninguno	Rosa en un ligero fondo azulado	Pocas mitocondrias y polirribosomas; mucha hemoglobina
Reticulocito	7-8	Ninguno	Ninguno	Similar al del eritrocito maduro, pero cuando se tiñe con azul de cresilo muestra un retículo azulado en un citoplasma de color rosa	Agrupaciones de ribosomas; la célula se llena de hemoglobina
Eritrocito	7,5	Ninguno	Ninguno	Citoplasma rosado	Solo hemoglobina

RER, retículo endoplasmático rugoso.

[a] Las coloraciones aparecen empleando tinciones de tipo Romanovsky (o sus variantes).

Correlaciones clínicas

1. La **anemia ferropénica,** la forma más frecuente de anemia producida por una carencia nutricional, afecta a un 10% de la población de EE. UU. Aunque la causa puede ser una baja ingesta dietética de hierro, no suele ser el caso en EE. UU.; en su lugar puede producirse bien por la malabsorción o por la pérdida crónica de sangre. Los eritrocitos de una persona con carencia de hierro son más pequeños de lo habitual; el paciente presenta una palidez blanquecina y las uñas adoptan forma de cuchara con surcos longitudinales acentuados. El paciente se queja de debilidad generalizada, cansancio constante y falta de energía.
2. La **policitemia vera (PCV)** es un tipo de neoplasia infrecuente que da lugar a una sobreproducción de eritrocitos en la médula ósea. Afecta más a los varones que a las mujeres y la mayoría de los pacientes tiene más de 60 años. El aumento en el número de eritrocitos provoca menor fluidez de la sangre, con el consiguiente flujo sanguíneo enlentecido, la formación de trombos, ictus, infarto de miocardio, hepatomegalia y trombosis venosa profunda. Con más frecuencia puede ocurrir eritromelalgia (coágulos sanguíneos esporádicos que bloquean preferentemente vasos sanguíneos de pequeño calibre, con la consiguiente tumefacción de manos y pies, acompañado de una sensación de ardor). Además, casi la mitad de los pacientes experimenta prurito generalizado y menos del 25% manifiesta artritis inflamatoria del dedo gordo del pie (gota). Casi todos los pacientes con PCV Add presentan una mutación en su gen *JAK2 cinasa* que aumenta notablemente la sensibilidad de las CFU-MEP a la eritropoyetina, con la consiguiente sobreproducción de BFU-E y CFU-E. Al mismo tiempo, disminuye la producción de eritropoyetina por el riñón y se necesita una concentración de eritropoyetina baja, no solo para la supervivencia de las células de las CFU-E, sino también para su transformación en proeritroblastos, el primer precursor de los eritrocitos reconocible. Si no se trata, la PCV puede ser mortal; sin embargo, existe una amplia gama de tratamientos que alivian los síntomas y que no solo prolongan la vida, sino también su calidad. Estas modalidades terapéuticas son flebotomías, en las que se extrae sangre del paciente a intervalos regulares para disminuir el hematocrito a valores normales, acompañadas de la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (81 mg) para reducir los problemas con los coágulos sanguíneos. Otros tratamientos más radicales consisten en quimioterapia, como hidroxiurea, busulfán y ruxolitinib.

Granulocitopoyesis

La granulocitopoyesis, o formación de los granulocitos neutrófilos, eosinófilos y basófilos, y de los mastocitos, está bajo la influencia de varias citocinas, como el factor de célula madre, el G-CSF, el GM-CSF y el factor de transcripción PU.1, así como IL-3, IL-5, IL-6, IL-8 y TNF-α.

Aunque la serie granulocítica se analiza habitualmente bajo un título común, como aquí, en realidad, los tres tipos de granulocitos proceden de sus propias células madre unipotenciales (o bipotenciales, como los neutrófilos) (v. tabla 10.6). Cada una de estas células madre desciende de la célula madre pluripotencial CFU-GEMM. Por tanto, cada una de las CFU-Eo, de la estirpe eosinófila, y de las CFU-Ba, de la estirpe basófila, sufre división celular y da lugar a la célula precursora o **mieloblasto.** Los neutrófilos se originan a partir de la célula madre bipotencial, **CFU-GM,** cuya mitosis produce dos células madre unipotenciales, **CFU-G** (de la línea neutrófila) y **CFU-M,** responsable de la estirpe del monocito. Las CFU-G, de forma similar a las CFU-Ba y las CFU-Eo, se dividen para originar los mieloblastos.

La proliferación y diferenciación de estas células madre están bajo la influencia del G-CSF, la IL-3 y el GM-CSF. Por tanto, estos tres factores facilitan el desarrollo de los neutrófilos, basófilos y eosinófilos. A su vez, la IL-3, la IL-6, la IL-8, el factor de transcripción PU.1 y el TNF-α son cofactores necesarios para la síntesis y liberación de G-CSF y GM-CSF. Además, si la IL-5 está presente, induce la diferenciación hacia la formación de eosinófilos. En ausencia de IL-5, se forman basófilos. Los **mieloblastos** (fig. 10.24; v. fig. 10.19) son precursores de los tres tipos de granulocitos y son indistinguibles histológicamente entre sí. Se desconoce si un único mieloblasto puede producir los tres tipos de granulocitos o si existe un mieloblasto específico para cada tipo de granulocito. Los mieloblastos sufren mitosis y dan lugar a los promielocitos que, a su vez, se dividen para formar mielocitos. Es en la etapa de mielocito en la que están presentes los gránulos específicos y pueden reconocerse histológicamente las tres líneas de granulocitos. Cada día, de promedio, un adulto produce aproximadamente 800.000 neutrófilos, 170.000 eosinófilos y 60.000 basófilos.

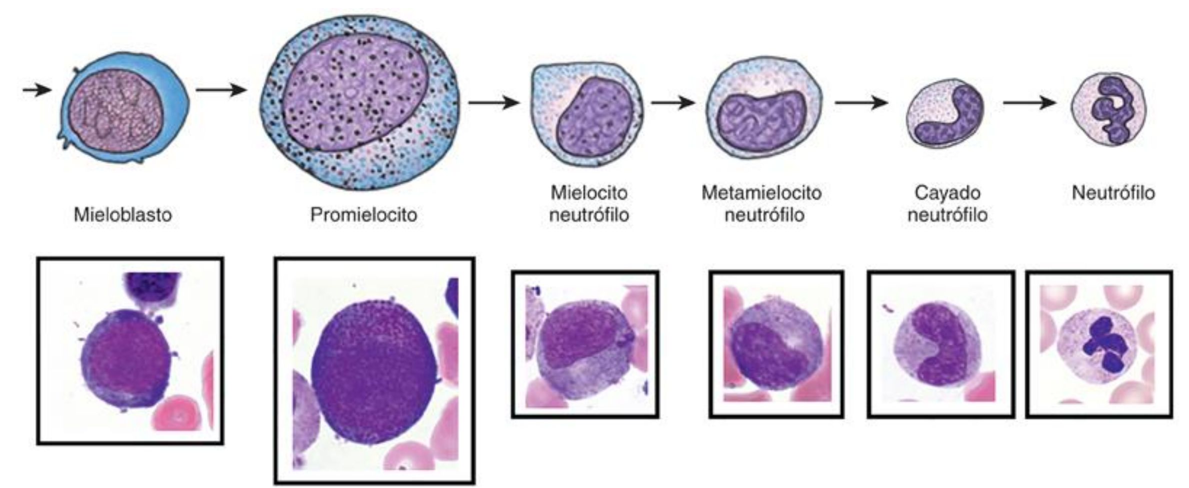


FIG. 10.24 Diagrama y micrografías de la serie neutrófila.

La tabla 10.9 detalla la estirpe del neutrófilo. Las estirpes del eosinófilo y del basófilo parecen ser idénticas a la del neutrófilo excepto por las diferencias en sus gránulos específicos (figs. 10.25 a 10.27; v. fig. 10.24). Los **mastocitos** también se originan de los mieloblastos, pero para su diferenciación requieren el **factor de célula madre.**

Tabla 10.9

Células de la serie neutrófila

Célula	Tamaño (µm)	Núcleo[a] y mitosis	Nucléolos	Citoplasma[a]	Gránulos	Micrografías electrónicas
Mieloblasto	12-14	Redondo, de color azul rojizo; red de cromatina: fina; mitosis	2-3	Cúmulos azules en un fondo azul claro; vesículas citoplásmicas en la periferia de la célula	Ninguno	RER, aparato de Golgi pequeño, muchas mitocondrias y polirribosomas
Promielocito	16-24	De redondo a ovalado, azul rojizo; red de cromatina: gruesa; mitosis	1-2	Azulado; sin vesículas citoplásmicas en la periferia de la célula	Azurófilos	RER, gran aparato de Golgi, muchas mitocondrias, numerosos lisosomas (0,5 µm de diámetro)
Mielocito neutrófilo	10-12	Plano, fuera del centro; red de cromatina: gruesa; mitosis	0-1	Azul pálido	Azurófilos y específicos	RER, gran aparato de Golgi, numerosas mitocondrias, lisosomas (0,5 µm) y gránulos específicos (0,1 µm)
Metamielocito neutrófilo	10-12	Forma arriñonada, denso; red de cromatina: gruesa; sin mitosis	Ninguno	Azul pálido	Azurófilos y específicos	La población de orgánulos está reducida, pero los gránulos son como los del anterior
Neutrófilo en banda (cayado; juvenil)	9-12	Forma de herradura; red de cromatina: muy gruesa; sin mitosis	Ninguno	Azul pálido	Azurófilos y específicos	Igual que el anterior
Neutrófilo	9-12	Multilobulado; red de cromatina: muy gruesa; sin mitosis	Ninguno	Rosa-azulado pálido	Azurófilos y específicos	Igual que el anterior

RER, retículo endoplasmático rugoso.

[a] Las coloraciones aparecen empleando tinciones de tipo Romanovsky (o sus variantes).

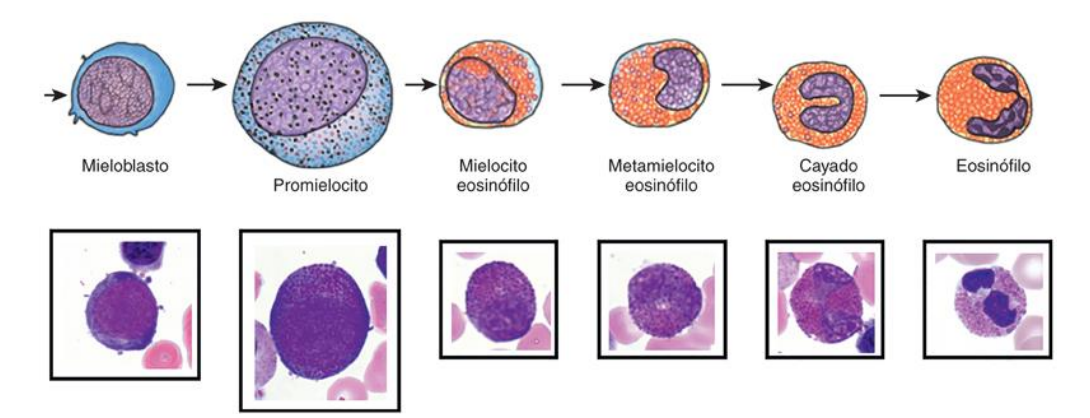


FIG. 10.25 Diagrama y micrografías de la serie eosinófila.

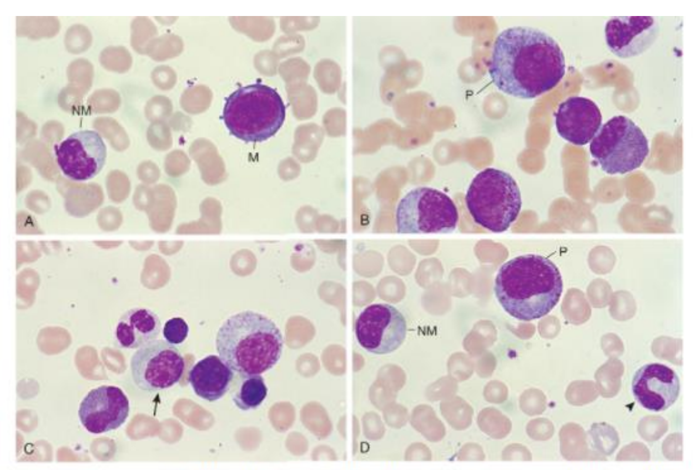


FIG. 10.27 Micrografías de la granulocitopoyesis que muestran los diversos tipos de células intermediarias. (A) Mieloblasto (M), metamielocito neutrófilo (MN). (B) Promielocito (P). (C) Mielocito neutrófilo *(flecha)*. (D) Metamielocito neutrófilo (MN); neutrófilo cayado *(punta de flecha)* (×1.234).

Los neutrófilos recién formados salen de los cordones hematopoyéticos por *perforación* de las células endoteliales que revisten los sinusoides más que por *migración* entre ellas. Una vez que los neutrófilos entran en el sistema circulatorio, se **marginan,** es decir, se adhieren a las células endoteliales de los vasos sanguíneos y permanecen allí hasta que se necesiten. El proceso de marginación requiere la expresión secuencial de diversas moléculas de adhesión transmembrana y de integrinas por parte de los neutrófilos, así como de receptores de membrana específicos por parte de las células endoteliales, cuya descripción va más allá del objetivo de este texto. Debido al proceso de marginación, siempre hay muchos más neutrófilos en el sistema circulatorio que en la sangre circulante.

Correlaciones clínicas

La **leucemia mieloblástica aguda** se produce por mitosis descontroladas de una célula madre transformada cuyos descendientes no se diferencian en células maduras. Las células involucradas pueden ser las CFU-GM, CFU-Eo o CFU-Ba, cuya diferenciación se detiene en la etapa de mieloblasto. La enfermedad afecta a jóvenes adultos de entre 15 y 40 años. Se trata con quimioterapia intensiva y, más recientemente, con trasplante de médula ósea.

Monocitopoyesis

Los monocitos comparten sus células bipotenciales con los neutrófilos. Las CFU-GM sufren mitosis y dan lugar a las CFU-G y **CFU-M (monoblastos).** Los descendientes de las CFU-M son los **promonocitos,** células grandes (de 16-18 µm de diámetro) con núcleo de forma arriñonada y en una localización excéntrica. El citoplasma de los promonocitos es azulado y alberga numerosos gránulos azurófilos.

Las micrografías electrónicas de los promonocitos muestran un aparato de Golgi bien desarrollado, abundante RER y numerosas mitocondrias. Los gránulos azurófilos son lisosomas, de aproximadamente 0,5 µm de diámetro. Cada día, de promedio, un adulto forma más de 10^{10} monocitos, la mayoría de los cuales entran en la circulación. En 1 o 2 días, los monocitos recién formados penetran en el tejido conjuntivo y se diferencian en **macrófagos, células dendríticas derivadas de los monocitos, osteoclastos** y **microglía.**

Formación de las plaquetas

La formación de las plaquetas está bajo control de la trombopoyetina, que induce el desarrollo y la proliferación de unas células gigantes denominadas megacarioblastos.

La CFU-MEP da lugar al progenitor plaquetario unipotencial **CFU-Meg,** el cual da lugar a una célula muy grande, el **megacarioblasto** (de 25-40 µm de diámetro), cuyo único núcleo presenta varios lóbulos. Estas células sufren **endomitosis,** por lo que la célula no se divide. En su lugar, se hace más grande y el núcleo se vuelve poliploide, tanto como 64 N. El citoplasma azulado acumula gránulos azurófilos. Estas células son estimuladas por la trombopoyetina para poder diferenciarse y proliferar.

Los megacarioblastos se diferencian en **megacariocitos** (v. figs. 10.16 y 10.17), que son células de gran tamaño (de 40-100 µm de diámetro), cada una con un único núcleo lobulado. Las micrografías electrónicas de los megacariocitos muestran un aparato de Golgi bien desarrollado, numerosas mitocondrias, abundante RER y muchos lisosomas (fig. 10.28).

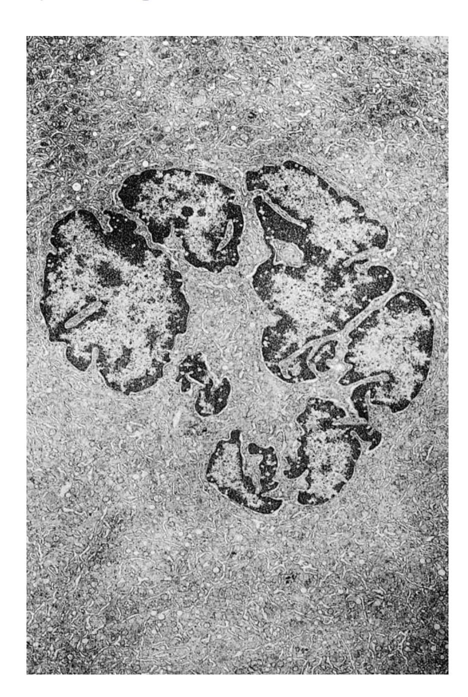


FIG. 10.28 Micrografía electrónica de un megacariocito que muestra la segmentación en la formación de plaquetas. Aunque esta célula posee un núcleo único, es lobulado, por lo que parece que posee varios núcleos (×3.166). (Tomado de Hopkins CR. *Structure and Function of Cells*. Philadelphia: WB Saunders; 1978.)

Los megacariocitos se sitúan junto a los sinusoides, y emiten prolongaciones citoplásmicas. Estas se fragmentan junto con invaginaciones pronunciadas y estrechas de la membrana plasmática, conocidas como ***canales de demarcación,*** y forman grupos de **proplaquetas.** Poco después de su liberación, las proplaquetas se disgregan y dan lugar a plaquetas individualizadas. Cada megacariocito forma miles de plaquetas. El citoplasma remanente y el núcleo del megacariocito degeneran y son fagocitados por los macrófagos.

Linfopoyesis

Las células madre pluripotenciales dan lugar a la línea celular mieloide a través de las CFU-GEMM, así como a la línea celular linfoide a través de las CFU-L.

La célula madre multipotencial **CFU-L** se divide en la médula ósea para formar dos células progenitoras unipotenciales, CFU-LB y CFU-LT, así como las células CFU-NK, ninguna de las cuales son inmunocompetentes. La diferenciación de las CFU-L a CFU-LB y CFU-LT requiere la expresión de **proteínas con dedos de zinc** *(zinc finger proteins):* los **factores de transcripción de la familia Ikaros,** así como la expresión moderada del **factor de transcripción PU.1.**

En las aves, las **CFU-LB** migran a un divertículo unido al intestino, conocido como ***bolsa de Fabricio*** (de ahí el nombre de *linfocito B*). Aquí, las CFU-LB se dividen varias veces y dan lugar a ***linfocitos B inmunocompetentes*** que expresan marcadores específicos de superficie, así como anticuerpos. En los mamíferos ocurre algo parecido; sin embargo, en ausencia de una bolsa, este desarrollo de inmunocompetencia tiene lugar en la médula ósea. El proceso de maduración del linfocito B está controlado en parte por la **IL-7** y el **factor de transcripción Pax5.**

Las células **CFU-LT** experimentan mitosis y forman ***linfocitos T inmunocompetentes*** que viajan a la corteza del timo, donde proliferan, maduran y expresan marcadores de superficie celular. A medida que estos marcadores de superficie aparecen en la membrana plasmática de los linfocitos T (p. ej., receptores de linfocito T y grupos de marcadores de diferenciación), las células se convierten en linfocitos T inmunocompetentes. La mayoría de estos linfocitos T recién formados se eliminan en el timo y son fagocitados por macrófagos residentes. El proceso de maduración de los linfocitos T está controlado en parte por la **IL-7** y el **factor de transcripción GATA3.**

Tanto los linfocitos B como los T se dirigen a los órganos linfoides (p. ej., el bazo y los ganglios linfáticos), donde forman clones de linfocitos T y B inmunocompetentes en regiones específicas de estos órganos. También se ha demostrado que la diferenciación y la activación tanto de los linfocitos B como de los T dependen de la presencia de micro-ácidos ribonucleicos (miARN) específicos.

Las células NK también migran a una región de la médula ósea todavía desconocida donde se harán inmunocompetentes. El proceso de maduración de las células NK está controlado en parte por la IL-12 y la **IL-15.**

La serie linfocítica se analiza con más detalle en el capítulo 12.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 10.29 a 10.31.

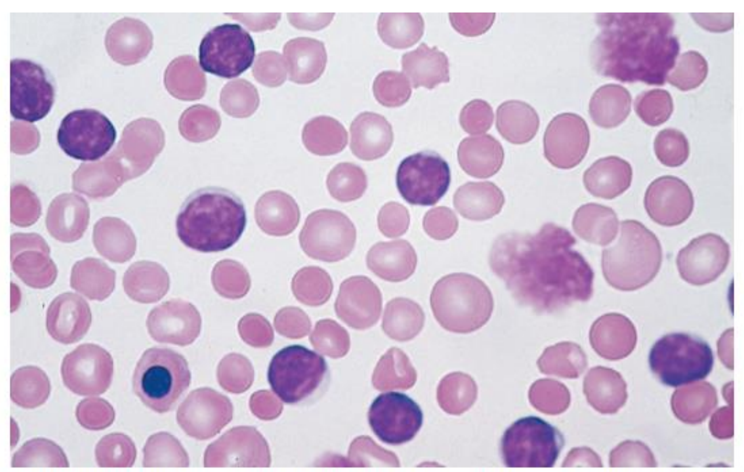


FIG. 10.29 Micrografía de la sangre de una persona con leucemia linfocítica crónica. Obsérvese la presencia de numerosos linfocitos, así como las características «células difuminadas» *(smudge cells)*, que son células tumorales muertas, en la esquina *superior derecha* y en la *parte central derecha* del campo. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:594.)

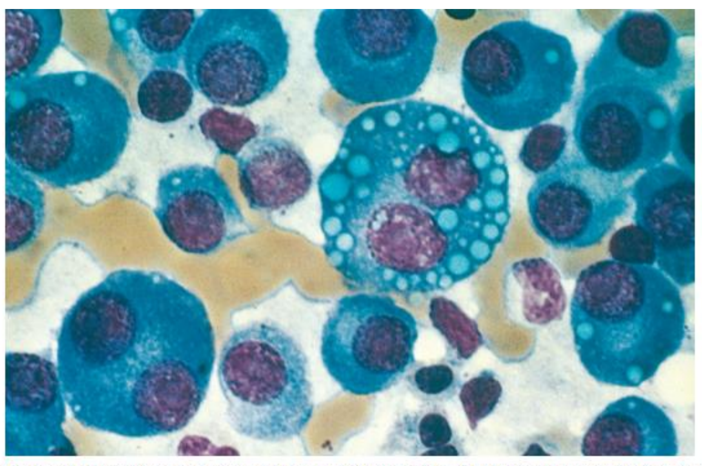


FIG. 10.30 Micrografía de un aspirado de médula ósea de una persona con un mieloma múltiple. Obsérvese la presencia de numerosas células plasmáticas, algunos con más de un núcleo que alberga nucléolos muy grandes. Los gránulos citoplásmicos están llenos de inmunoglobulina. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:600.)

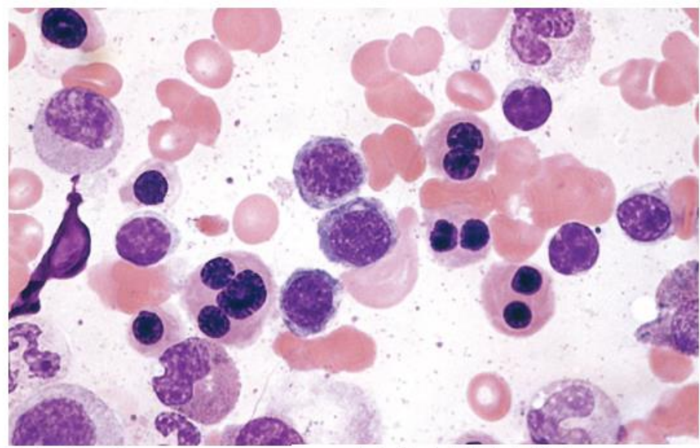


FIG. 10.31 Micrografía de un aspirado de médula ósea de una persona con una variante de mielodisplasia. Obsérvese que algunos de los precursores eritrocíticos poseen dos o más núcleos, algunos de los cuales son multilobulados. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:615.)



Instrucciones del laboratorio de histología: sangre y hematopoyesis

Elementos formes de la sangre

La mejor manera de identificar las células de la sangre es examinar un frotis sanguíneo teñido con la variante de Wright o Giemsa de la tinción de Romanovsky. En la figura 10.3 A-E se identifican claramente todas las células siguientes (y las plaquetas).

Los ***eritrocitos*** son discos bicóncavos pequeños cuyo diámetro es de unos 7 µm. Son las células más frecuentes en el portaobjetos al microscopio; carecen de núcleo y presentan un color rosa salmón. Puesto que su parte central es más delgada que la periferia, puede parecer que el centro tiene un agujero.

Los ***linfocitos*** tienen un diámetro un poco mayor que los eritrocitos; miden aproximadamente 8 a 10 µm de diámetro. La mayor parte de la célula está ocupada por un núcleo azul oscuro, excéntrico, con cromatina densa. El citoplasma, estrecho, de color azul pálido y situado periféricamente, es más ancho en un polo del núcleo. En el citoplasma pueden observarse gránulos azurófilos.

Los ***monocitos*** son las células sanguíneas más grandes, de 12 a 15 µm de diámetro. El núcleo arriñonado, excéntrico, presenta un aspecto «apolillado», con una red de cromatina densa. Los lóbulos del núcleo parecen solaparse entre sí. El citoplasma tiene un color azul-grisáceo y presenta numerosos gránulos azurófilos.

Los ***neutrófilos*** son más grandes que los linfocitos, pero más pequeños que los monocitos; miden de 9 a 12 µm de diámetro. Poseen un núcleo multilobulado de color azul oscuro con una red de cromatina densa. El citoplasma es rosado y tiene un aspecto ligeramente granular debido a sus tres tipos de gránulos: específicos, terciarios y azurófilos.

Los ***eosinófilos*** son en cierto modo más grandes que los neutrófilos (10-14 µm de diámetro) y tienen un núcleo bilobulado de color azul oscuro con una red de cromatina densa. Estas células poseen gránulos específicos de color rosa oscuro, grandes, numerosos y muy aparentes que son fácilmente visibles. Sus gránulos azurófilos no son fáciles de identificar, ya que el citoplasma está ocupado por los gránulos específicos.

Los ***basófilos*** son las células sanguíneas menos numerosas; por lo tanto, no se identifican con facilidad. Miden de 8 a 10 µm de diámetro; sus gránulos específicos son grandes, de color azul oscuro y presionan sobre la membrana celular, dándole un aspecto anguloso y rugoso. El núcleo en forma de S puede quedar oculto por el gran número de gránulos específicos.

Las ***plaquetas*** son pequeños fragmentos celulares. Miden aproximadamente de 2 a 4 µm de diámetro y son relativamente fáciles de identificar por su abundancia. Parece que tienen un núcleo, pero la zona más oscura es el granulómero, que aloja a sus tres tipos de gránulos y que se halla rodeado por una zona más clara, conocida como ***hialómero,*** que contiene sus dos sistemas tubulares y sus microtúbulos localizados periféricamente.

Células de la médula ósea roja

La mejor manera de identificar las células de la médula ósea roja es examinando un frotis de la médula ósea teñido con la variante de Wright o Giemsa de la tinción de tipo Romanovsky. Hay que buscar aquellas células que puedan reconocerse histológicamente (es decir, no intentar identificar ninguna de las células CFU, los linfocitos T o B). Además, debe tenerse en cuenta que los nucléolos no están teñidos de oscuro, como sucede en los cortes con H&E, sino que tienen una coloración gris clara, inicialmente difícil de distinguir.

Serie eritrocítica (figs. 10.20 y 10.23)

Los ***proeritroblastos*** son células redondas grandes con un núcleo de color rojo vino que contiene una red de cromatina fina con tres o cuatro nucléolos de color gris pálido. El núcleo, situado centralmente, ocupa la mayor parte de la célula; en su periferia se aprecian acúmulos de color azul oscuro en un citoplasma de color grisáceo.

Los *eritroblastos basófilos* son similares a los proeritroblastos, pero algo más pequeños. El núcleo es redondo, con cromatina densa y solamente uno o dos nucléolos. El núcleo es mucho menor y ocupa menos citoplasma; se aprecian menos acúmulos azulados en un fondo de color gris pálido.

Los ***eritroblastos policromatófilos*** son más pequeños que los eritroblastos basófilos; sus núcleos son oscuros con la cromatina condensada y sin nucléolos. El citoplasma es de color rosa pálido con un toque azulado.

Los ***eritroblastos ortocromáticos*** tienen aproximadamente el mismo tamaño que los eritroblastos policromatófilos, pero sus núcleos son oscuros y sumamente condensados. Con frecuencia se ven sobresaliendo de la célula. Su citoplasma es similar al de los eritrocitos maduros, pero con un toque de azul.

Los ***reticulocitos*** deben teñirse con colorantes supravitales para poderlos identificar. Poseen un retículo azul-verdoso central; por lo demás, tienen las mismas características que los eritrocitos maduros. No poseen núcleo.

Serie granulocítica

Solamente describiremos la serie neutrofílica, ya que las series eosinofílica y basofílica son idénticas, con la excepción de sus gránulos específicos y la forma de sus núcleos (fig. 10.24. La serie eosinofílica se muestra en la fig. 10.25 y la basofílica en la fig. 10.26).

Los ***mieloblastos*** son muy parecidos a los proeritroblastos, pero los núcleos de los mieloblastos son algo más pequeños y tienen menos color rojo vino; poseen dos o tres nucléolos de color gris pálido. Su citoplasma es parecido al de los proeritroblastos; sin embargo, con frecuencia poseen vesículas citoplásmicas sobresaliendo desde su periferia.

Los ***promielocitos*** son mucho mayores que los mieloblastos y sus núcleos de color azul-rojizo tienen una red de cromatina algo más densa. También están presentes en ocasiones uno o dos nucléolos. El citoplasma de estas células posee una coloración azulada y numerosos gránulos azurófilos.

Los ***mielocitos neutrofílicos*** son más pequeños que los promielocitos y se identifican como parte de la línea de los neutrófilos por la presencia de sus gránulos específicos, además de sus gránulos azurófilos. El núcleo se localiza excéntricamente, con aspecto de semiluna, y tiene una red de cromatina algo densa. La región clara próxima la zona aplanada del núcleo es el complejo de Golgi.

Un metamielocito neutrofílico tiene aproximadamente el mismo tamaño que un neutrófilo. Su núcleo oscuro y denso no tiene nucléolos, pero está indentado y simula la forma de un riñón. La indentación alberga el complejo de Golgi, el cual puede reconocerse como una zona clara en el citoplasma.

Un neutrófilo cayado (célula en banda) se parece a un neutrófilo maduro, salvo por el núcleo, que no posee lóbulos, es menos denso y su red de cromatina tiene un aspecto menos denso.

Formación de plaquetas

La formación de las plaquetas se aprecia mejor en un corte teñido con H&E de la médula ósea roja, ya que los megacariocitos son demasiado grandes para sobrevivir a la técnica del frotis de la médula ósea.

Los ***megacarioblastos*** están entre las células más grandes de la médula ósea. Estas células sufren endomitosis, de modo que sus núcleos son poliploides y pueden ser hasta 64 N. Tienen un citoplasma de color azulado con numerosos gránulos azurófilos.

Los ***megacariocitos*** pueden tener un tamaño considerablemente mayor que los megacarioblastos y sus núcleos son más lobulados. Normalmente, los megacariocitos se localizan cerca de los sinusoides de la médula ósea; de modo fortuito, en una sección histológica, pueden apreciarse las prolongaciones citoplásmicas del megacariocito extendiéndose en el sinusoide. Estas prolongaciones citoplásmicas se fragmentan a lo largo de los canales de demarcación en grupos de proplaquetas que finalmente se dispersan en plaquetas individuales.

Preguntas de revisión

1. Un paciente cuya presión osmótica coloidal es de 15 mmHg o menos, pero con un volumen sanguíneo normal, carece de:

   a. gammaglobulinas
   b. alfaglobulinas
   c. betaglobulinas
   d. albúminas
   e. fibrinógeno

2. Un paciente cuyos valores plasmáticos de gammaglobulinas están muy elevados:

   a. tiene una presión osmótica coloidal alta
   b. está en el proceso de una reacción inmunitaria humoral
   c. está en el proceso de una reacción inmunitaria celular
   d. está inmunodeprimido
   e. padece una infección vírica

3. Los eritrocitos humanos no tienen mitocondrias, pero poseen la capacidad de producir ATP, ya que estas células poseen:

   a. anhidrasa carbónica
   b. desplazamiento de cloruro
   c. proteínas en banda 3
   d. espectrina
   e. una vía glucolítica

4. Un paciente con anemia drepanocítica tiene una mutación puntual en la cual el aminoácido valina se incorpora a la cadena en lugar de:

   a. glutamato
   b. tirosina
   c. glicina
   d. prolina
   e. lisina

5. Los pacientes diagnosticados de policitemia secundaria tienen:

a. valores bajos de eritropoyetina
b. valores de neutrófilos mayores de los normales
c. una menor viscosidad de la sangre
d. valores de eritrocitos mayores de los normales
e. valores de plaquetas menores de los normales

6. Un paciente acude con esferocitosis hereditaria. Este cuadro se debe a un defecto de:

a. hemoglobina A_1
b. sustitución de valina por glutamato
c. alteración de la formación de las cadenas β de la molécula de la hemoglobina
d. una molécula de espectrina anormal
e. una molécula de banda 3 anormal

7. La eritroblastosis fetal es un cuadro que puede ser mortal para un recién nacido por:

a. el grupo Rh sanguíneo
b. el grupo sanguíneo A
c. el grupo sanguíneo B
d. el grupo sanguíneo M
e. el grupo sanguíneo N

8. En un paciente sano, los leucocitos más numerosos son:

a. monocitos
b. linfocitos
c. basófilos
d. eosinófilos
e. neutrófilos

9. Un pediatra examina a un niño con déficit hereditario de NADPH oxidasa. Este niño:

a. está anémico
b. es incapaz de unir la IgE a sus basófilos y mastocitos
c. es incapaz de combatir a los gusanos parasitarios invasores
d. está sujeto a infecciones persistentes
e. es incapaz de desarrollar una respuesta inmunitaria humoral

10. Un paciente con déficit de vitamina K tiene:

a. valores de protrombina normales
b. valores de factor VII normales
c. valores de factor IX normales
d. valores de factor X normales
e. valores de fibrinógeno normales

Respuestas

1. D. El paciente carece de albúminas, proteínas grandes cuya presencia en el torrente sanguíneo impide que el componente líquido del plasma abandone los capilares. El resto de las proteínas enumeradas solamente ejerce efectos menores sobre el volumen líquido de la sangre.
2. B. Las gammaglobulinas (inmunoglobulinas) son fabricadas por las células plasmáticas y una concentración alta de inmunoglobulinas en el plasma indica que el paciente está sufriendo una reacción inmunitaria humoral. La albúmina, no las gammaglobulinas, es responsable de la presión osmótica coloidal. La respuesta inmunitaria celular depende de la presencia de linfocitos T citotóxicos y estos no fabrican inmunoglobulinas. El paciente está respondiendo a una provocación antigénica y no está inmunodeprimido. Como los virus actúan intracelularmente, una infección vírica no desencadena la formación y la liberación de inmunoglobulinas.
3. E. Las enzimas de la vía glucolítica están presentes en el citoplasma de los eritrocitos y estas enzimas pueden generar ATP sin la presencia de oxígeno. La anhidrasa carbónica facilita la formación de ácido carbónico a partir de dióxido de carbono y agua. El desplazamiento del cloruro se logra gracias a la proteína en banda 3, un transportador aniónico acoplado que facilita el intercambio de bicarbonato intracelular por el ion cloruro extracelular; la mayor parte del dióxido de carbono es transportado a los pulmones para ser liberado en forma de bicarbonato. La espectrina es una proteína tetramérica que actúa como un componente principal del andamiaje que sustenta la membrana celular del eritrocito, lo que facilita el mantenimiento de la forma en disco bicóncava del eritrocito.

4. A. Los pacientes con anemia drepanocítica poseen hemoglobina S (HbS) en lugar de HbA, ya que la valina se ha reemplazado por glutamato. La hemoglobina de estos pacientes provoca un cambio en la forma del eritrocito en condiciones de una reducción de la tensión de oxígeno (como sucede durante un ejercicio intenso) y los eritrocitos son incapaces de transportar la cantidad normal de oxígeno a los tejidos del cuerpo.
5. D. Los pacientes con policitemia secundaria suelen tener tumores de células productoras de eritropoyetina; por lo tanto, tienen valores de eritropoyetina mayores de los normales, lo que condiciona que los recuentos de eritrocitos puedan llegar a ser de hasta 10 millones/mm^3. Sus valores de neutrófilos son normales, pero la viscosidad de su sangre está aumentada, disminuyendo el ritmo del flujo e impidiendo la circulación. Sus valores de plaquetas están inalterados.
6. D. La esferocitosis hereditaria es una enfermedad causada por la síntesis de moléculas anormales de espectrina que exhiben una unión deficiente a las proteínas en banda 4.1 de la membrana celular del eritrocito. La sustitución de la valina por glutamato ocasiona una anemia drepanocítica. El deterioro de la formación de las cadenas β de la molécula de hemoglobina provoca talasemia. Las moléculas en banda 3 se acoplan a transportadores aniónicos que facilitan el intercambio del bicarbonato intracelular por ion cloruro extracelular.
7. A. Cuando una mujer embarazada Rh^- alumbra a su primer hijo Rh^+, es probable que una cantidad suficiente de sangre del niño entre en la circulación para inducir la formación de anticuerpos anti-Rh. Durante el siguiente embarazo con un feto Rh^+, estos anticuerpos atacan a los eritrocitos del feto causando eritroblastosis fetal, un cuadro que puede resultar mortal para el recién nacido. Las transfusiones prenatales y posnatales del feto son imprescindibles para prevenir daños cerebrales y la muerte de este, a menos que la madre haya sido tratada con aglutininas anti-Rh, inmunoglobulina RhO(D) (RhoGAM), antes o poco después del nacimiento del primer niño Rh^+. El resto de los grupos enumerados no provocan eritroblastosis fetal.
8. E. Los neutrófilos constituyen aproximadamente el 60-70% del recuento de leucocitos en un paciente sano. Los monocitos representan el 3-8%; los linfocitos son los segundos más numerosos, constituyendo el 20-25% del total de la población de leucocitos, y los eosinófilos solamente representan el 2-4% de la población total.
9. D. Este paciente está sujeto a infecciones bacterianas persistentes, ya que sus neutrófilos no pueden formar una respuesta de estallido respiratorio. Sus neutrófilos no pueden generar superóxido, peróxido de hidrógeno o ácido hipocloroso durante la fagocitosis de las bacterias. No está anémico y es capaz de unir los anticuerpos IgE a sus basófilos y mastocitos. Además, este niño es capaz de combatir a los invasores parasitarios y puede desarrollar una respuesta inmunitaria humoral.
10. E. Un paciente con déficit de vitamina K tiene valores de fibrinógeno normales. La vitamina K es necesaria en el hígado como cofactor en la síntesis de los factores de la coagulación VII, IX y X y para la protrombina. La ausencia o la reducción de los valores de estos factores provoca una disfunción parcial o completa del proceso de la coagulación.

11: Sistema circulatorio

El sistema circulatorio está formado por dos componentes separados, pero relacionados entre sí: el sistema cardiovascular y el sistema vascular linfático. La función del **sistema cardiovascular** es transportar la sangre entre el corazón y los tejidos y en ambas direcciones. La función del **sistema vascular linfático** es recoger la **linfa,** el exceso de líquido extracelular (líquido tisular) y devolverla al sistema cardiovascular. Por tanto, el sistema linfático circula en un solo sentido, mientras que el sistema cardiovascular lo hace en dos.

Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular está compuesto por dos circuitos: el pulmonar, que se dirige a los pulmones, y el sistémico, que se dirige a los tejidos corporales.

El **sistema cardiovascular** se compone del **corazón,** un órgano muscular que bombea la sangre a dos circuitos separados: el **circuito pulmonar,** que lleva la sangre hacia y desde los pulmones, y el **circuito sistémico,** que distribuye la sangre hacia y desde todos los órganos y tejidos del resto del organismo. Los vasos del sistema cardiovascular constan de tres componentes principales: las **arterias,** que transportan la sangre lejos del corazón mediante la ramificación de vasos de diámetros cada vez menores hasta finalmente los capilares, los cuales suministran sangre a todas las regiones del organismo; los **capilares,** que son vasos de paredes finas con un diámetro más pequeño, forman lechos capilares, donde se intercambian entre la sangre y los tejidos gases, nutrientes, desechos metabólicos, hormonas y sustancias de señalización para mantener las actividades metabólicas normales, y las **venas,** que drenan los lechos capilares y forman vasos cada vez más grandes que devuelven la sangre al corazón.

Estructura general de los vasos sanguíneos

Por lo general, las arterias tienen paredes más gruesas y diámetros más pequeños que sus homólogos venosos.

La mayoría de los vasos sanguíneos tienen varias características estructuralmente similares, aunque sus diferencias son las que sirven para clasificar los vasos en grupos distintos para identificarlos. Por lo general, las arterias tienen paredes más gruesas y diámetros más pequeños que sus correspondientes venas. Por otra parte, en los cortes histológicos, las arterias son redondas y habitualmente no contienen sangre en la luz interior, mientras que las venas aparecen aplanadas y, con frecuencia, contienen sangre.

Túnicas de los vasos

Las paredes de los vasos se componen de tres capas: túnicas íntima, media y adventicia.

La pared de un típico vaso sanguíneo está formada por tres capas concéntricas de tejido separadas o **túnicas** (fig. 11.1). La capa más interna, la **túnica íntima,** se compone de una sola capa de células endoteliales planas que forman un tubo que reviste la luz del vaso, y del tejido conjuntivo subendotelial. La capa intermedia, la **túnica media,** se compone mayoritariamente de células musculares lisas orientadas de forma helicoidal alrededor de la luz. La capa más externa, la **túnica adventicia,** se compone preferentemente de tejido conjuntivo fibroelástico, cuyas fibras están dispuestas de forma longitudinal.

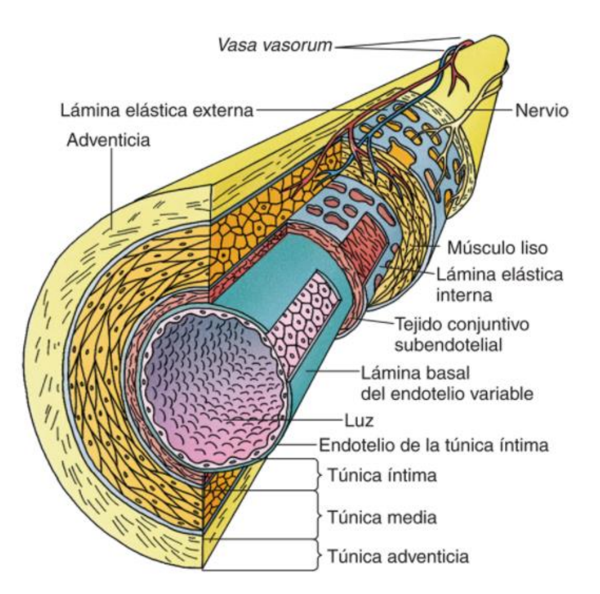


FIG. 11.1 Diagrama de una arteria típica.

TÚNICA ÍNTIMA

La túnica íntima está compuesta por un epitelio plano simple, conocido como endotelio, y el tejido conjuntivo subendotelial, con la lámina elástica interna.

Las células endoteliales (epitelio plano [escamoso] simple) que revisten la luz del vaso sanguíneo descansan sobre una lámina basal. Estas células planas forman una lámina tal que su eje mayor es más o menos paralelo al eje mayor del vaso, que casi permite a cada célula endotelial rodear completamente la luz de un vaso de pequeño calibre. En los vasos de mayor calibre se requieren más células endoteliales individuales para revestir totalmente la circunferencia de la luz. Las células endoteliales no solo proporcionan una superficie excepcionalmente lisa para reducir las fuerzas de fricción que actúan sobre el flujo de la sangre, sino que también desempeñan otras funciones (tabla 11.1) como:

- Secretan colágeno (tipos II, IV y V), laminina, endotelina, óxido nítrico (NO), factor de von Willebrand (vWF), factor tisular y selectina P.
- Escinden la **angiotensina I** para generar **angiotensina II** (v. apartado «Regulación de la presión arterial» más adelante) gracias a enzimas unidas a la membrana, como la **enzima convertidora de la angiotensina (ECA)**, inactivan la bradicinina, serotonina, prostaglandinas, trombina y noradrenalina mediante otras enzimas unidas a la membrana y contienen la **lipoproteína-lipasa,** la enzima que degrada los triglicéridos de las lipoproteínas dando lugar a glicerol y ácidos grasos.

Tabla 11.1

Funciones de las células endoteliales

Función	Regiones del árbol vascular	Miscelánea
Permeabilidad selectiva	Capilares y vénulas poscapilares	Barrera semipermeable que permite el movimiento de ciertas moléculas pequeñas a través de la membrana celular y posee un transporte mediado por receptores
Migración de los leucocitos	Poscapilarmente (vénulas endoteliales altas)	Las moléculas del receptor facilitan la migración de los leucocitos hacia los espacios del tejido conjuntivo
Inhibición de la formación del coágulo	En todo el sistema vascular	Los anticoagulantes son producidos por células endoteliales intactas que mantienen la sangre en un estado fluido
Promoción de la formación del coágulo	En todo el sistema vascular	Las células endoteliales dañadas liberan el factor von Willebrand y el factor tisular para facilitar la formación del coágulo sanguíneo y reducir la pérdida de sangre del vaso
Regulación localizada de la presión arterial	En todo el sistema vascular	Las células endoteliales lesionadas liberan potentes vasoconstrictores como endotelinas, prostaglandinas y tromboxano A_2 para reducir las pérdidas sanguíneas del vaso
Regulación sistémica de la presión arterial	Aunque todos los vasos sanguíneos están afectados, es la vasoconstricción de las *arteriolas* lo que tiene el efecto máximo sobre la presión arterial	La angiotensina I, un débil vasoconstrictor, es convertida en angiotensina II por la enzima convertidora de la angiotensina localizada en la membrana luminal de los endotelios capilares. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que reduce el diámetro de los vasos sanguíneos, aumentando la presión arterial
Formación de vasos sanguíneos nuevos	Ocurre en todo el sistema vascular	Los vasos sanguíneos dañados son reparados durante la cicatrización de las heridas; también forma vasos sanguíneos nuevos que invaden y aportan nutrientes a los tumores en crecimiento

Inmediatamente por debajo de las células endoteliales se encuentra una **capa subendotelial** compuesta por tejido conjuntivo laxo. El componente más profundo de la capa de este tejido conjuntivo subendotelial es la **lámina elástica interna,** que está especialmente desarrollada en las arterias musculares. La lámina elástica interna está compuesta de una lámina fenestrada de **elastina** cuyas fenestraciones permiten la difusión de sustancias desde la luz a regiones más profundas de la pared arterial para alimentar las células musculares lisas.

Túnica media

La túnica media, por lo general la capa más gruesa de la pared del vaso, se compone de capas de músculo liso dispuestas de forma helicoidal y, cuando está presente, la lámina elástica externa.

La túnica media es la capa más gruesa del vaso, compuesta sobre todo de células musculares lisas dispuestas de forma helicoidal. Intercaladas entre las capas de células musculares lisas se encuentran algunas fibras elásticas, colágeno de tipo III y proteoglicanos. Los elementos fibrosos forman láminas inmersas en la sustancia fundamental y son secretados por las células musculares lisas. Las arterias musculares más grandes tienen una **lámina elástica externa,** que es más delgada que la lámina elástica interna y separa la túnica media de la túnica adventicia. Los vasos pequeños, como los capilares y las vénulas poscapilares, no tienen túnica media; está reemplazada por los **pericitos** (v. apartado «Capilares» más adelante).

Túnica adventicia

La túnica adventicia, la capa más externa de la pared del vaso, se integra en el tejido conjuntivo circundante.

Cubriendo los vasos en su superficie exterior se encuentra la **túnica adventicia,** compuesta por un tejido conjuntivo más bien denso e irregular que consta sobre todo de fibroblastos, fibras de colágeno de tipo I y III, y fibras elásticas orientadas longitudinalmente. Esta capa se continúa con los elementos del tejido conjuntivo que rodean el vaso.

Vasa vasorum

Los vasa vasorum (vasos de los vasos) aportan riego sanguíneo a la pared muscular de los vasos sanguíneos.

El grosor y la musculatura de los vasos más grandes impiden que las células que componen las túnicas se nutran por difusión a partir de la luz del vaso. Las células más externas de las túnicas media y adventicia se nutren por los ***vasa vasorum*** **(vasos de los vasos),** que son pequeñas arterias que penetran a través de las paredes de los vasos y se ramifican extensamente para alimentar las células localizadas principalmente en las túnicas media y adventicia. En comparación con las arterias, las venas tienen más células a las que no se les suministra oxígeno y nutrientes por difusión debido a que la sangre venosa contiene menos oxígeno y nutrientes que la arterial. Por esta razón hay más *vasa vasorum* en las paredes de las venas que en las paredes de las arterias.

Inervación de los vasos

Los nervios simpáticos proporcionan la inervación vasomotora a la musculatura lisa de la túnica media.

Una red de **nervios vasomotores** del componente simpático del sistema nervioso autónomo inerva las células musculares lisas de los vasos sanguíneos. Estos nervios simpáticos amielínicos posganglionares son los responsables de la **vasoconstricción** de las paredes de los vasos. Dado que los nervios rara vez entran en la túnica media del vaso, no establecen sinapsis con las células musculares lisas. En su lugar, liberan el neurotransmisor **noradrenalina,** el cual difunde hasta la túnica media y actúa en las inmediaciones de las células musculares lisas. Esta estimulación neuroquímica se propaga a todas las células musculares lisas a través de sus conexiones comunicantes *(gap junctions),* orquestando las contracciones de toda la capa de células musculares lisas y reduce así el diámetro de la luz del vaso.

Las arterias están mucho más dotadas de nervios vasomotores que las venas, pero estas también reciben terminaciones nerviosas vasomotoras en la túnica adventicia. Las arterias que irrigan los músculos esqueléticos del cuerpo reciben nervios colinérgicos (parasimpáticos) que provocan vasodilatación, la cual reduce la velocidad del flujo sanguíneo, permitiendo un mayor intercambio de gases.

Arterias

Las arterias son vasos sanguíneos que llevan la sangre lejos del corazón.

Las arterias son vasos eferentes que transportan la sangre desde el corazón a los lechos capilares. Las dos principales arterias que se originan en los ventrículos derecho e izquierdo del corazón son el **tronco pulmonar,** que se ramifica poco después de salir del ventrículo derecho del corazón en las arterias pulmonares derecha e izquierda, que entran en los pulmones y se distribuyen (v. cap. 15), y la **aorta,** que sale del ventrículo izquierdo del corazón y da lugar a las arterias coronarias que irrigan el músculo cardíaco. La aorta sigue después un trayecto en un arco oblicuo posterior para descender por la cavidad torácica, donde envía ramas a la pared torácica y a las vísceras. A continuación penetra en la cavidad abdominal, donde hace lo mismo. La aorta abdominal termina en la pelvis bifurcándose en las arterias ilíacas derecha e izquierda. Las ramas principales de la aorta siguen ramificándose, formando un gran número de arterias que se hacen cada vez más pequeñas hasta que las paredes de los vasos contienen una sola capa de células endoteliales. Los vasos resultantes, llamados ***capilares,*** son los elementos vasculares funcionales más pequeños del sistema cardiovascular.

Clasificación de las arterias

Las arterias son de tres tipos: arterias elásticas (arterias de conducción), arterias musculares (arterias de distribución) y arteriolas.

Las arterias se clasifican en tres tipos principales en función de su tamaño relativo, características morfológicas o ambos (tabla 11.2). Las más grandes son las arterias elásticas (de conducción), seguidas por las arterias musculares (de distribución) y las más pequeñas son las arteriolas.

Tabla 11.2

Características de los distintos tipos de arterias

Arteria	Túnica íntima	Túnica media	Túnica adventicia
Arterias elásticas (de conducción) (p. ej., aorta) Diámetro: mayor de 10 mm	Endotelio con cuerpos de Weibel-Palade, lámina basal, capa subendotelial, lámina elástica interna incompleta	Entre 40 y 70 membranas elásticas fenestradas, células musculares lisas intercaladas entre las membranas elásticas, lámina elástica externa delgada, *vasa vasorum* en la mitad externa	Capa delgada de tejido conjuntivo fibroelástico, *vasa vasorum,* vasos linfáticos, fibras nerviosas
Arterias musculares (de distribución) (p. ej., arteria femoral) Diámetro: 1-10 mm	Endotelio con cuerpos de Weibel-Palade, lámina basal, capa subendotelial, lámina elástica interna gruesa	Hasta 40 capas de células musculares lisas, lámina elástica externa gruesa	Capa delgada de tejido conjuntivo fibroelástico; *vasa vasorum* no muy prominentes; vasos linfáticos, fibras nerviosas
Arteriolas (no se nombran) Diámetro: 10-100 µm	Endotelio con cuerpos de Weibel-Palade; lámina basal, capa subendotelial no muy prominente; algunas fibras elásticas en lugar de una lámina elástica interna bien definida	Una o dos capas de células musculares lisas	Tejido conjuntivo laxo, fibras nerviosas
Metaarteriolas (no se nombran) Diámetro: unos 8 µm	Endotelio, lámina basal	Las células musculares lisas forman un esfínter precapilar	Tejido conjuntivo laxo y escaso

Dado que los vasos disminuyen de diámetro continuamente, existen cambios graduales en las características morfológicas al pasar de un tipo a otro. Por tanto, algunos vasos con características de dos categorías no pueden asignarse inequívocamente a una categoría específica.

ARTERIAS ELÁSTICAS

Las capas concéntricas de fibras elásticas, conocidas como láminas o membranas fenestradas, ocupan gran parte de la túnica media.

La aorta y las ramificaciones que se originan en el arco aórtico (la arteria carótida común y la arteria subclavia), las arterias ilíacas comunes y el tronco pulmonar son **arterias elásticas (de conducción)** (fig. 11.2). En fresco, las paredes de estos vasos presentan una tonalidad amarillenta debido a su abundancia en elastina.

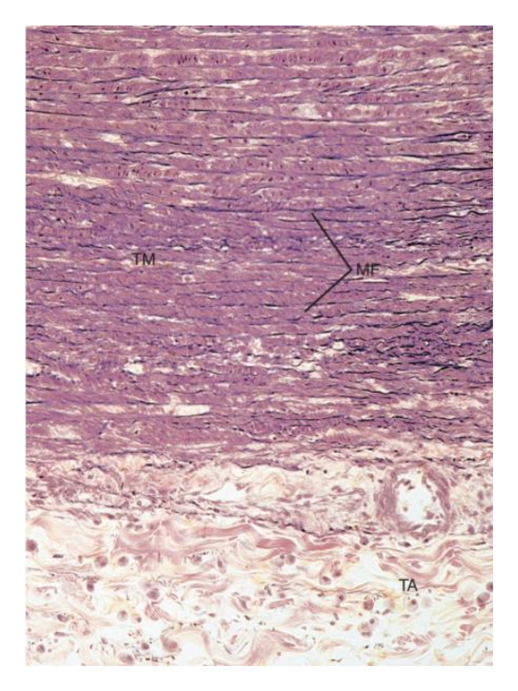


FIG. 11.2 Micrografía óptica de una arteria elástica (×132). Obsérvense las membranas fenestradas (MF), la túnica media (TM) y la túnica adventicia (TA). La túnica íntima no se muestra.

La **túnica íntima** de las arterias elásticas se compone de un endotelio que es sustentado por una delgada capa de tejido conjuntivo subendotelial que contiene unos pocos fibroblastos, unas pocas células musculares lisas y fibras de colágeno. También se encuentran delgadas láminas de fibras elásticas, la **lámina elástica interna** (fig. 11.3).

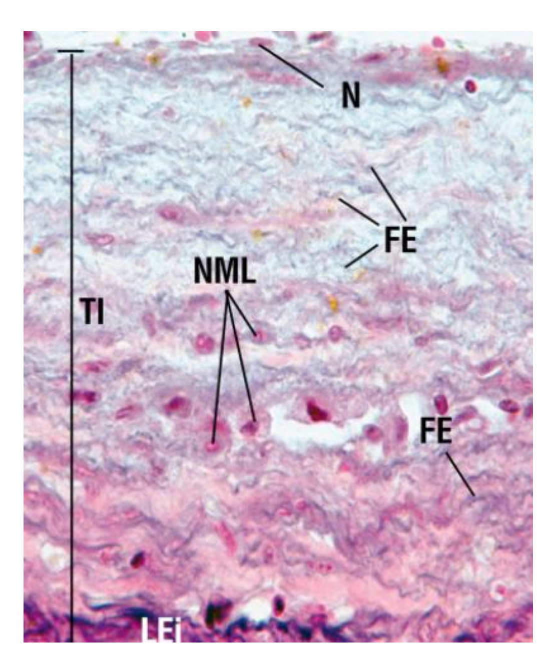


FIG. 11.3 Micrografía óptica de la túnica íntima (TI) de la aorta humana. Obsérvense los núcleos (N) de las células endoteliales, así como los de las células musculares lisas ocasionales (NML). Aunque no hay una lámina elástica interna (LEi) definida, sí hay numerosas fibras elásticas (FE) dispersas por todo el tejido conjuntivo subepitelial (×540).

Las células endoteliales de las arterias elásticas miden de 10 a 15 µm de ancho y 25 a 50 µm de largo; su eje mayor se orienta paralelamente al eje longitudinal del vaso. Estas células están conectadas entre sí, sobre todo mediante uniones oclusivas. Su membrana plasmática contiene pequeñas vesículas endocíticas y exocíticas, las cuales probablemente transportan agua, macromoléculas y electrólitos. Ocasionalmente la membrana plasmática emite prolongaciones que se extienden a través de la lámina elástica interna para formar uniones comunicantes con las células musculares lisas situadas en el tejido conjuntivo subendotelial. Las células endoteliales contienen los **cuerpos de Weibel-Palade (cuerpos W-P),** inclusiones de membrana de un tamaño de 0,1 µm de diámetro y 3 µm de largo. Los cuerpos W-P tienen una matriz interna densa en la que están inmersos elementos tubulares. Estos elementos tubulares contienen la glicoproteína **factor de von Willebrand (vWF)**, el **factor tisular** y la **selectina P.** El vWF facilita la coagulación de las plaquetas durante la formación del coágulo y es sintetizado por la mayoría de las células endoteliales, aunque solo se almacena en las arterias. El factor tisular mejora el proceso de coagulación y la selectina P induce a los leucocitos a abandonar el torrente sanguíneo, entrar en los espacios del tejido conjuntivo y participar en las reacciones inmunitarias.

Correlaciones clínicas

Los pacientes con la **enfermedad de von Willebrand,** un trastorno hereditario que produce una alteración en la adhesión de las plaquetas, presentan tiempos de coagulación prolongados y abundante sangrado en la zona lesionada.

La **túnica media** de las arterias elásticas consta de numerosas láminas porosas de elastina, conocidas como ***láminas elásticas fenestradas,*** que se alternan con capas de células musculares lisas y se orientan circularmente. Hay unas 40 de ellas en los recién nacidos y 70 en los adultos. Estas membranas fenestradas aumentan de grosor por el depósito continuado de elastina sobre sus superficies; las células musculares lisas son menos abundantes en las arterias elásticas que en la mayoría de las arterias musculares. La matriz extracelular, secretada por las células musculares lisas, se compone en su mayoría de condroitina-sulfato, colágeno, fibras reticulares y elásticas (v. figs. 11.2 y 11.4). En la túnica media también se encuentra la **lámina elástica externa.**

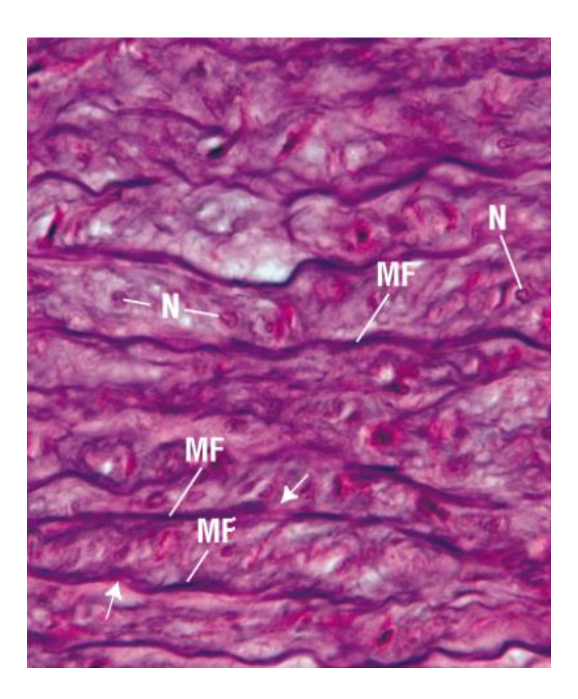


FIG. 11.4 Micrografía a gran aumento de la túnica media de la aorta. Obsérvense los núcleos (N) de las células musculares lisas por toda esta capa de la pared de la aorta. Las membranas fenestradas (MF) gruesas tienen orificios en ellas, conocidas como fenestraciones *(flechas)*, que permiten la difusión de líquido extracelular que transporta oxígeno, dióxido de carbono, nutrientes y productos de desecho celulares (×450).

La **túnica adventicia** de las arterias elásticas es relativamente delgada y se compone de tejido conjuntivo fibroelástico laxo que alberga fibroblastos (v. fig. 11.2). Los *vasa vasorum* también abundan en toda la adventicia. Los lechos capilares surgen de los *vasa vasorum* y se extienden por la túnica media, donde abastecen de oxígeno y nutrientes a las células musculares lisas. Las fenestraciones de las láminas elásticas permiten la difusión del oxígeno y el aporte de nutrientes a las células de la túnica media a partir de la circulación sanguínea que viaja por la luz del vaso, aunque la mayor parte de dichos aportes proviene de las ramificaciones de los *vasa vasorum.*

Arterias musculares

Las arterias musculares se caracterizan por una túnica media gruesa que se compone sobre todo de células musculares lisas.

Las **arterias musculares (de distribución)** comprenden la mayoría de los vasos que surgen de la aorta, a excepción de los grandes troncos que se originan en el arco aórtico y la bifurcación terminal de la aorta abdominal, que se clasifican como arterias elásticas. De hecho, la mayoría de dichas arterias, incluso las que tienen un diámetro ligeramente mayor de 1 mm, se clasifican como arterias musculares. La característica que identifica las arterias musculares es una túnica media relativamente gruesa compuesta en su mayoría de capas de células musculares lisas (fig. 11.5).

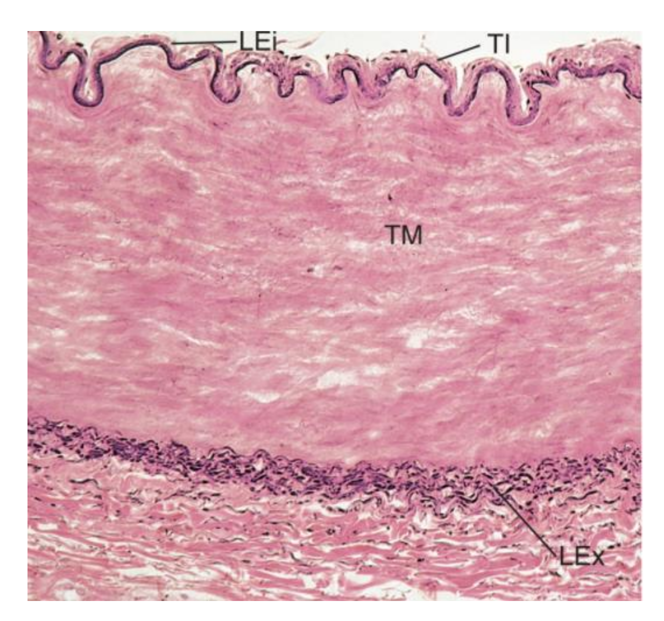


FIG. 11.5 Micrografía óptica de una arteria muscular (×132). Obsérvense la túnica adventicia y las láminas elásticas interna (LEi) y externa (LEx) dentro de la gruesa túnica media (TM). *TI*, túnica íntima.

La **túnica íntima** de las arterias musculares es más delgada que la de las arterias elásticas, pero la capa subendotelial contiene algunas células musculares lisas. Además, a diferencia de las arterias elásticas, la **lámina elástica interna** de las arterias musculares es muy evidente y muestra una superficie ondulante a la que se adapta el endotelio (figs. 11.5 a 11.7). En ocasiones, la lámina elástica interna se duplica y se denomina ***lámina elástica interna bífida.*** Las células endoteliales emiten prolongaciones que atraviesan las fenestraciones de la lámina elástica interna y establecen conexiones con las células musculares lisas de la túnica media que se encuentran en la vecindad de la túnica íntima. Se cree que estas conexiones acoplan metabólicamente el endotelio y las células musculares lisas.

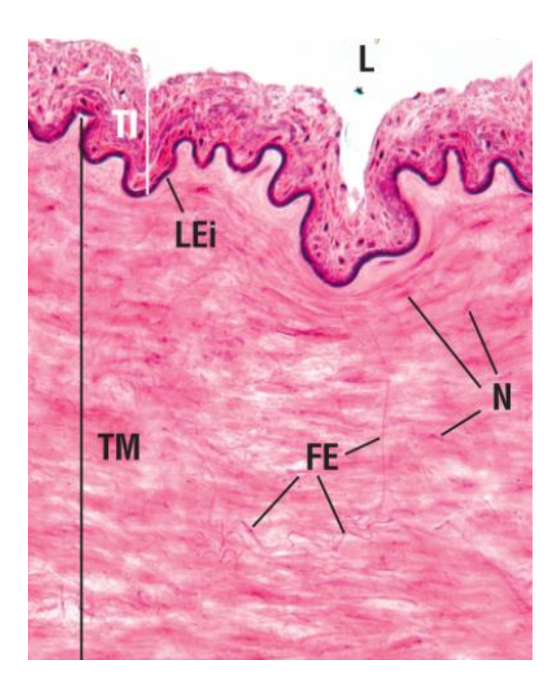


FIG. 11.6 Micrografía a medio aumento de la túnica íntima (TI) y la túnica media (TM) de una arteria muscular. La luz (L) está revestida de células endoteliales y más profundamente al tejido conjuntivo subendotelial está la lámina elástica interna (LEi). Los núcleos (N) de las células musculares lisas son evidentes en la túnica media, al igual que las fibras elásticas (FE) rizadas (×270).

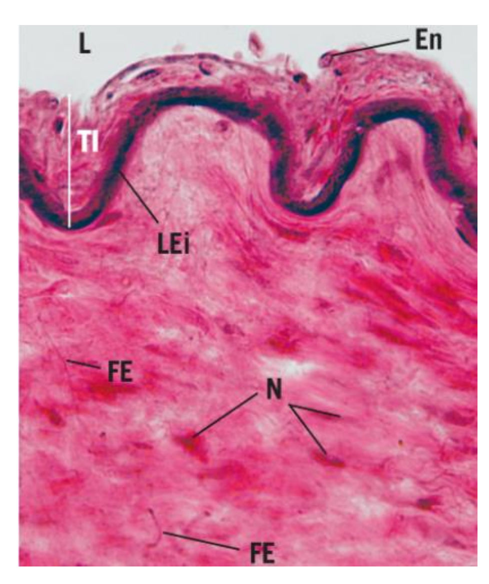


FIG. 11.7 Micrografía a gran aumento de la túnica íntima (TI) y una porción de la túnica media (TM) de una arteria muscular. La luz (L) está revestida de células endoteliales (En) y más profundamente al tejido conjuntivo subendotelial está la lámina elástica interna (LEi). Los núcleos (N) de las células musculares lisas son evidentes en la túnica media, al igual que las fibras elásticas (FE) rizadas (×540).

La **túnica media** de las arterias musculares se compone principalmente de células musculares lisas orientadas de forma helicoidal en la región donde la túnica media interactúa con la túnica íntima (fig. 11.8). Sin embargo, algunos haces de fibras musculares lisas están dispuestos de forma longitudinal en la túnica adventicia. Las arterias musculares grandes pueden tener hasta 40 capas dispuestas de forma helicoidal; el número de capas de células disminuye a medida que lo hace el diámetro de la arteria, de modo que las arterias musculares pequeñas tienen solo tres o cuatro capas de células musculares lisas en su túnica media.

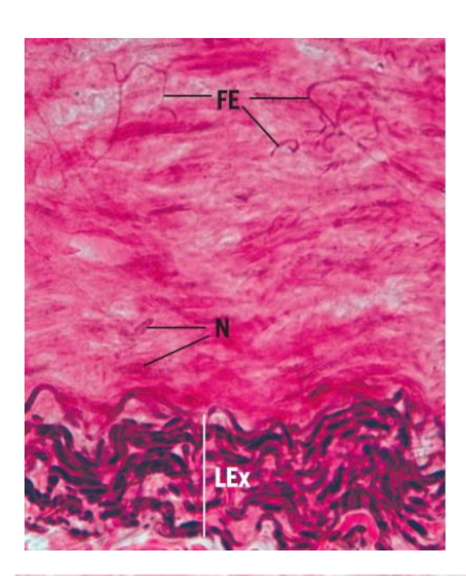


FIG. 11.8 Micrografía a gran aumento de la túnica media de una arteria muscular. Obsérvense los núcleos (N) de las células musculares lisas, así como las fibras elásticas (FE) onduladas distribuidas por toda la túnica media. La lámina elástica externa (LEx) de la túnica media está pegada a la túnica adventicia (×450).

Cada célula muscular lisa está rodeada por una **lámina externa** (similar a una **lámina basal**), aunque las prolongaciones de las células musculares lisas se extienden a través de interrupciones en la lámina externa para establecer conexiones comunicantes con otras células musculares lisas, asegurando así contracciones coordinadas dentro de la túnica media. Intercaladas entre las capas de células musculares lisas se encuentran fibras elásticas, fibras de colágeno de tipo III y condroitina-sulfato, todos secretados por las células musculares lisas. Las fibras de colágeno de tipo III (30 nm de diámetro) forman haces en los espacios extracelulares.

En cortes histológicos de arterias musculares más grandes se observa una **lámina elástica externa** como varias capas de láminas elásticas delgadas. En las micrografías electrónicas, estas láminas muestran poros o fenestraciones.

La **túnica adventicia** de las arterias musculares consta de fibras elásticas, fibras de colágeno (de 60-100 nm de diámetro) y sustancia fundamental, compuesta, sobre todo, de dermatán-sulfato y heparán-sulfato. Esta matriz extracelular es producida por los fibroblastos de la adventicia. El colágeno y las fibras elásticas están orientados en sentido longitudinal y se entremezclan con los tejidos conjuntivos circundantes. En las regiones externas de la adventicia se encuentran los *vasa vasorum* y terminaciones nerviosas amielínicas. El neurotransmisor liberado en las terminaciones nerviosas difunde a través de las fenestraciones de la lámina elástica externa hacia la túnica media y despolariza algunas de las fibras musculares lisas superficiales. La despolarización se propaga a todas las células musculares de la túnica media a través de las conexiones comunicantes.

Correlaciones clínicas

1. Un **aneurisma,** una dilatación en forma de saco de la pared de una arteria (o con menor frecuencia de una vena), se produce por el debilitamiento de la pared del vaso y, por lo general, se asocia con la edad. El aneurisma ocurre en las regiones de la pared del vaso donde las fibras elásticas son desplazadas por fibras de colágeno, a menudo como consecuencia de aterosclerosis, en el síndrome de Marfan, la sífilis y en el síndrome de Ehlers-Danlos. La aorta abdominal es el vaso que con mayor frecuencia presenta este tipo de aneurisma. Cuando se descubre, puede repararse el área dilatada, pero, si no se descubre y se rompe, se produce una hemorragia masiva aguda que puede ocasionar la muerte del paciente.
2. La localización de la arteria dicta el grosor de las diversas túnicas. Por ejemplo, el grosor de la túnica media en las arterias de la pierna es mayor que el de la extremidad superior. Esta es una respuesta a la presión continuada de la columna de sangre sobre el vaso a raíz de la fuerza de la gravedad. Además, las arterias coronarias, que irrigan el corazón, son arterias de alta presión y, como tales, tienen una túnica media gruesa. Por el contrario, las arterias de la circulación pulmonar están sometidas a una baja presión y por ello la túnica media en estos vasos es más delgada.

Arteriolas

Las arterias con un diámetro menor de 0,1 mm se consideran arteriolas.

Las **arteriolas,** las ramas terminales de las arterias, regulan el flujo sanguíneo en las metaarteriolas y los lechos capilares. En cortes histológicos, la anchura de la pared de una arteriola es aproximadamente igual al diámetro de su luz (fig. 11.9). Por debajo del endotelio de la **túnica íntima** hay una delgada capa de tejido conjuntivo compuesta por colágeno de tipo III y unas pocas fibras elásticas inmersas en la sustancia fundamental. Las arteriolas más grandes también muestran una delgada y fenestrada **lámina elástica interna,** la cual está ausente en las arteriolas pequeñas y terminales (fig. 11.10). En las arteriolas grandes, la **túnica media** está compuesta por dos o más capas de células musculares lisas, mientras que en las arteriolas pequeñas solamente hay una capa de células musculares lisas que rodea por completo las células endoteliales (fig. 11.11). Las arteriolas carecen de lámina elástica externa. La **túnica adventicia** de las arteriolas es escasa y está representada por tejido conjuntivo fibroelástico que alberga unos pocos fibroblastos.

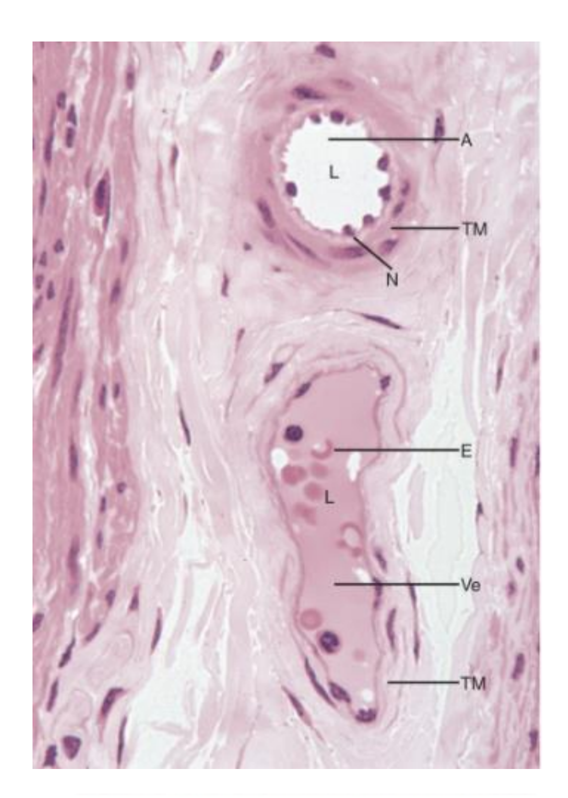


FIG. 11.9 Micrografía óptica de una arteriola y una vénula que contienen células sanguíneas (×540). La arteriola (A) está bien delimitada por una gruesa túnica media (TM). Los núcleos (N) de las células endoteliales sobresalen en la luz (L). La vénula (Ve) está mal delimitada, con una luz grande mal definida que contiene eritrocitos (E). La túnica media de la vénula no es tan robusta como la de la arteriola.

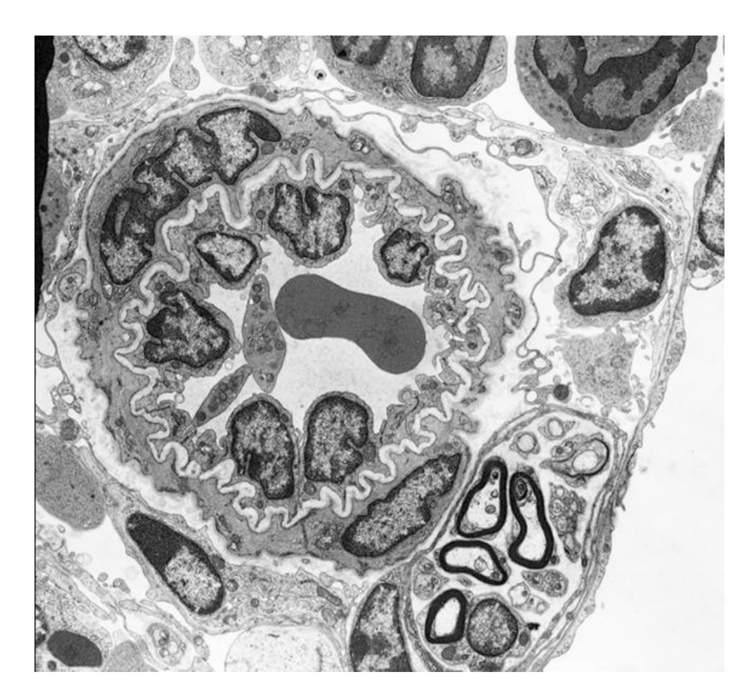


FIG. 11.10 Micrografía electrónica de una arteriola. (Tomado de Yamazaki K, Allen TD. Ultrastructural morphometric study of efferent nerve terminals on murine bone marrow stromal cells, and the recognition of a novel anatomical unit: the "neuro-reticular complex." *Am J Anat.* 1990;187:261-276. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

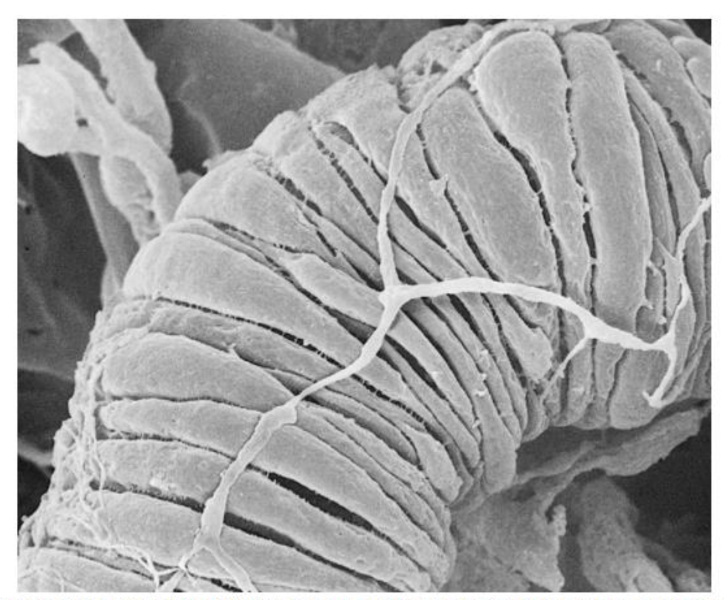


FIG. 11.11 Micrografía electrónica de barrido de una arteriola que muestra su capa compacta de músculo liso y sus fibras nerviosas auxiliares (×4.200). (Tomado de Fujiwara T, Uehara Y. The cytoarchitecture of the wall and innervation pattern of the microvessels in the rat mammary gland: a scanning electron microscopic observation. *Am J Anat.* 1984;170:39-54. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Las arterias que abastecen de sangre los lechos capilares se llaman ***metaarteriolas.*** Miden unos 8 µm de diámetro y difieren estructuralmente de las arteriolas en que su capa de músculo liso no es continua. Más bien, las células musculares individuales (conocidas como **esfínteres precapilares**) están separadas entre sí y cada una rodea el endotelio de un capilar que surge de la metaarteriola. Se cree que esta disposición permite a estas células musculares lisas funcionar como un esfínter en contracción y controlar así el flujo sanguíneo en el lecho capilar.

Correlaciones clínicas

Casi el 10% de los adultos estadounidenses padece reflujo gastroesofágico y se le recetan inhibidores de la bomba de protones (IBP), los cuales inhiben la capacidad de las células parietales del estómago para producir ácido clorhídrico. Lamentablemente se ha demostrado *in vitro* que el uso crónico a largo plazo de estos fármacos, algunos de ellos disponibles sin receta, daña las células endoteliales. Aparentemente, los IBP no solo inhiben la producción de HCl por parte de las células parietales, sino que también interfieren con la acidez de los lisosomas de las células endoteliales, impidiendo que los lisosomas destruyan desechos intracelulares y, por lo tanto, reduciendo la suavidad de la superficie luminal de las células endoteliales. Se ha sugerido que el consiguiente revestimiento rugoso de los vasos sanguíneos provoca que las plaquetas y las células sanguíneas se adhieran al endotelio, desencadenando el inicio de la arteriosclerosis. Dado que este trabajo era *in vitro,* se necesitan más estudios para comprobar si puede reproducirse *in vivo*.

Estructuras sensoriales especializadas en las arterias

Las estructuras sensoriales especializadas en las arterias son el seno carotídeo, el cuerpo carotídeo y los cuerpos aórticos.

En las principales arterias del cuerpo se encuentran tres tipos de estructuras sensoriales especializadas: el **seno carotídeo,** los **cuerpos carotídeos** y los **cuerpos aórticos.** Las terminaciones nerviosas de estas estructuras vigilan la presión y la composición sanguíneas, lo que proporciona información esencial al cerebro para controlar los latidos cardíacos, la respiración y la presión arterial.

Seno carotídeo

El seno carotídeo es un barorreceptor situado en la pared de la arteria carótida interna justo distal a la bifurcación de la arteria carótida común.

El seno carotídeo, localizado dentro de la pared de la arteria carótida interna, es un barorreceptor, es decir, percibe cambios en la presión arterial. En este sitio, la adventicia de este vaso es relativamente más gruesa y está sumamente dotada de terminaciones nerviosas sensitivas del nervio glosofaríngeo (IX par craneal). Por el contrario, la túnica media es relativamente delgada, lo que permite que se distienda durante los aumentos de presión arterial, lo cual estimula las terminaciones nerviosas. Los impulsos aferentes, recibidos en el centro vasomotor del cerebro, desencadenan ajustes en la vasoconstricción, lo que da lugar al mantenimiento de una correcta presión arterial. En la aorta y en algunos de los vasos más grandes se encuentran pequeños barorreceptores adicionales.

Correlaciones clínicas

El Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (comité nacional conjunto para la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial) modificó en 2017 las directrices integrales sobre los riesgos de la enfermedad cardiovascular asociados a la presión arterial y sus previas normas relativas a las categorías de la presión arterial.

Categoría de presión arterial	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Normal	<120	<80
Elevada	120-129	<80
Hipertensión en estadio 1	130-139	80-89
Hipertensión en estadio 2	≥140	≥90

En las normas anteriores, cuando se consideraba la hipertensión un valor de 140/80, había 74 millones de adultos hipertensos en EE. UU.; con las nuevas directrices, actualmente hay 105 millones de adultos hipertensos. Se calcula que, si los pacientes cumplen con las directrices vigentes, se salvarían cada año unas 330.000 vidas. Además, unos 600.00 pacientes evitarían accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, fibrilación auricular, nefropatía y otras consecuencias derivadas de la patología cardiovascular. Para intentar cumplir con las nuevas directrices, 11 millones más de adultos estadounidenses deberían recibir medicación antihipertensiva, aunque las nuevas directrices recalcan que los pacientes se planteen cambios en su estilo de vida, como perder peso, disminuir la ingesta de sal y alcohol, aumentar la ingesta de potasio, incrementar la actividad física y cumplir con estrategias dietéticas para detener la hipertensión (DASH, *dietary approaches to stop hypertension).* Las DASH sugieren disminuir el consumo de carne y de grasas trans, así como aumentar la cantidad de pescado, aves de corral, frutas, verduras y alimentos integrales.

Cuerpo carotídeo

El cuerpo carotídeo funciona como un quimiorreceptor que controla los cambios en los niveles de oxígeno y de dióxido de carbono, así como la concentración del ion hidrógeno.

El ***cuerpo carotídeo,*** situado en la bifurcación de la arteria carótida común, es una pequeña estructura oval que posee terminaciones nerviosas quimiorreceptoras especializadas responsables del control de la concentración sanguínea de H^+, así como de los cambios en los niveles de oxígeno y dióxido de carbono. Esta estructura, de 3 a 5 mm de diámetro, se compone de múltiples grupos de células de tinción pálida incrustadas en el tejido conjuntivo. Mediante microscopia electrónica se han identificado dos tipos de células parenquimatosas en el cuerpo carotídeo: las **células glómicas (tipo I)** y las **células de la vaina (tipo II).**

Las **células glómicas** tienen un núcleo grande y la habitual variedad de orgánulos. Se distinguen por la presencia de vesículas de núcleo denso, de 60 a 200 nm de diámetro, que se asemejan a las vesículas situadas en las células cromafines de la médula suprarrenal. Las prolongaciones celulares también contienen microtúbulos orientados de forma longitudinal, vesículas de núcleo más denso y unas pocas vesículas electrón-transparentes. Estas prolongaciones contactan con otras células glómicas y con células endoteliales capilares.

Las **células de la vaina** son más complejas y tienen prolongaciones largas que casi recubren por completo las prolongaciones de las células glómicas. Los núcleos de estas células son irregulares y contienen más heterocromatina en comparación con los núcleos redondos de las células glómicas. Por otra parte, las células de la vaina no contienen vesículas de núcleo denso. A medida que las terminaciones nerviosas penetran en los grupos de células glómicas, pierden sus células de Schwann y son cubiertas por las células de la vaina de la misma manera como las células gliales envainarían las fibras en el sistema nervioso central (SNC).

Los cuerpos carotídeos contienen catecolaminas (al igual que las células de la médula suprarrenal y los paraganglios), pero no está claro si producen hormonas. Los nervios glosofaríngeo y vago abastecen al cuerpo carotídeo con numerosas fibras aferentes. En algunas de las sinapsis, las células glómicas parecen funcionar como cuerpos celulares presinápticos, pero sus relaciones específicas aún se desconocen.

Cuerpos aórticos

Los **cuerpos aórticos,** que se encuentran en el arco aórtico y entre la arteria carótida común izquierda y la arteria subclavia izquierda, se asemejan a los cuerpos carotídeos. Por tanto, se supone que también son quimiorreceptores.

Regulación de la presión arterial

La presión arterial está regulada por el centro vasomotor del cerebro.

El corazón, que funciona como la bomba cardiovascular, descansa entre cada latido, propulsando un estallido presurizado de sangre que primero entra en las arterias elásticas, luego pasa a las arterias musculares y arteriolas y, finalmente, a los capilares. El **centro vasomotor** del cerebro controla el estado de contracción de las paredes de los vasos **(tono vasomotor)** mediante una combinación de vasoconstricción y vasodilatación. La **vasodilatación** es una función del sistema parasimpático. La **vasoconstricción** se lleva a cabo a través de los **nervios vasomotores** del sistema nervioso simpático, así como por las endotelinas 1, 2 y 3, la angiotensina II y, en los casos de hemorragias importantes, por la hormona antidiurética (vasopresina).

La **vasodilatación** ocurre cuando la acetilcolina liberada desde las terminales nerviosas parasimpáticas en las paredes de los vasos inicia la liberación de **óxido nítrico (NO)** por parte del endotelio. El NO difunde a las células musculares lisas, donde activa el sistema guanosina monofosfato cíclico (GMPc), lo que provoca la relajación de las células musculares y con ello la dilatación de la luz vascular.

La **vasoconstricción** de inducción vasomotora ocurre cuando las fibras simpáticas liberan noradrenalina, la cual alcanza varias de las células musculares lisas de la túnica media, haciendo que se contraigan. Puesto que no todas las células musculares lisas tienen su propia inervación, el estímulo de la contracción se transmite desde las células del músculo liso a las vecinas a través de conexiones comunicantes.

Correlaciones clínicas

La vasoconstricción localizada ocurre cuando se daña el revestimiento epitelial de los vasos sanguíneos. Las células endoteliales lesionadas liberan **endotelina,** un péptido de 21 aminoácidos que se une a sus receptores en las células musculares lisas, haciendo que se contraigan, lo que disminuye la pérdida de sangre en el vaso lesionado. Las células endoteliales dañadas liberan otras sustancias vasoconstrictoras, como prostaglandinas y tromboxano A_2.

La deshidratación y las hemorragias graves inducen la liberación de otro vasoconstrictor potente, la hormona antidiurética (vasopresina) desde la neurohipófisis.

Cuando la *presión arterial sistémica* es baja, los riñones secretan la enzima **renina,** que escinde el **angiotensinógeno** circulante en la sangre, formando la **angiotensina I.** Este débil vasoconstrictor se convierte en **angiotensina II** por acción de la **ECA** que se encuentra en la membrana plasmática de las células endoteliales capilares (especialmente los capilares pulmonares). La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que inicia la contracción del músculo liso, reduciendo de este modo el diámetro de la luz del vaso, lo que produce un aumento de la presión arterial (v. cap. 19).

Correlaciones clínicas

Cambios vasculares normales y patológicos

Las arterias más grandes siguen creciendo hasta aproximadamente los 25 años mediante un engrosamiento progresivo de sus paredes y un aumento en el número de láminas elásticas. En las arterias musculares, a partir de la mediana edad aumenta el acúmulo de colágeno y de proteoglicanos en las paredes, lo que reduce su flexibilidad. Los vasos coronarios son los primeros en mostrar los efectos del envejecimiento, y la íntima es la que muestra los mayores cambios relacionados con la edad. Estos cambios naturales no son diferentes de los cambios regresivos observados en la arterioesclerosis.

Arterioesclerosis

Las arterias pequeñas y las arteriolas, sobre todo las renales, son propensas al tipo más común de arterioesclerosis (endurecimiento de las arterias), y muestran un engrosamiento hialino o concéntrico que, a menudo, se asocia con hipertensión y diabetes.

Aterosclerosis

La aterosclerosis, una enfermedad precursora de infarto de miocardio y del accidente cerebrovascular, es una variante muy frecuente de la arterioesclerosis. Los vasos más susceptibles a este cuadro son las arterias coronarias, las carótidas y las arterias principales del encéfalo. Sin embargo, también pueden verse afectadas las arterias renales, las arterias de las extremidades inferiores y las arterias que irrigan al canal alimentario. La aterosclerosis se distingue por las infiltraciones de material lipídico acelular blando (ateromas) en la túnica íntima. Estas infiltraciones pueden reducir significativamente el diámetro de la luz incluso hacia los 25 años. No está claro si estas condiciones en una persona joven son fisiológicas o una manifestación del progreso de la enfermedad. Las placas fibrosas que se forman en la íntima en personas de mayor edad son, sin embargo, patológicas.

La capa de células musculares lisas de la túnica media de una persona sana se va renovando, pero cuando el endotelio se daña, las plaquetas que se acumulan en el lugar de la lesión liberan el **factor de crecimiento derivado de plaquetas** *(***PDGF,** *platelet-derived growth factor),* que estimula la proliferación de las células musculares lisas. En consecuencia, estas células empiezan a llenarse de lípidos ricos en colesterol, que estimulan las células musculares a fabricar más colágeno y proteoglicanos, lo que provoca que la túnica íntima se engrose. El endotelio se daña aún más, lo que conduce a la necrosis. Esto atrae más plaquetas y, finalmente, a la coagulación, con la formación de un trombo que puede ocluir el vaso en el sitio. Por otra parte, si se libera a la circulación general, puede ocluir un vaso más vulnerable (p. ej., un vaso coronario o cerebral).

La patogenia no está todavía clara, aunque las teorías actuales apuntan al papel del colesterol, las lipoproteínas y ciertos mitógenos. Se ha demostrado una correlación entre los niveles de colesterol sanguíneo y la cardiopatía, y se ha observado que la **proteína C reactiva (PCR),** sintetizada por el hígado, puede utilizarse como un marcador de inflamación, que parece ser un preciso indicador de riesgo de enfermedad cardiovascular. Las estatinas, que se han utilizado para disminuir los niveles de colesterol sanguíneo reduciendo el riesgo de cardiopatía, también disminuyen los niveles de la PCR. Ello es importante porque existen datos que sostienen que la respuesta a la inflamación es tan crítica para la cardiopatía como los niveles elevados de colesterol. Por lo tanto, parece haber una asociación entre inflamación y enfermedad cardiovascular.

Capilares

Los **capilares** parten de los extremos terminales de arteriolas y metaarteriolas (fig. 11.12). Por ramificación y anastomosis, forman los lechos capilares (redes capilares) entre las arteriolas y las vénulas.

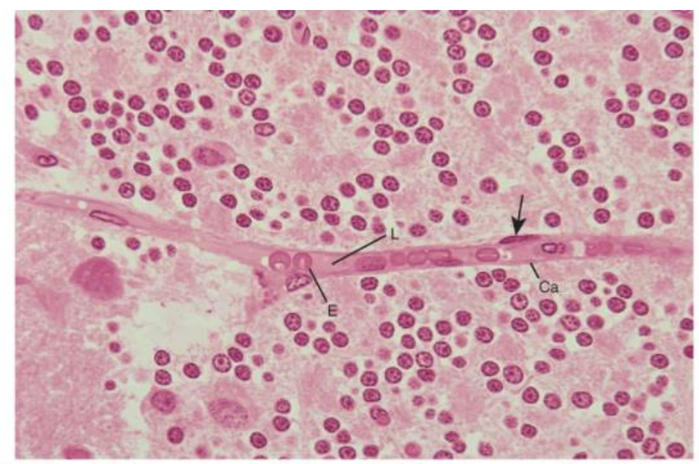


FIG. 11.12 Micrografía de un capilar en el cerebelo de un mono (×270). En el campo de visión se observa un capilar (Ca) y los eritrocitos (E) son evidentes en la luz (L). Obsérvese el núcleo *(flecha)* de una célula endotelial que sobresale a la luz.

Estructura general de los capilares

Los capilares, compuestos por una sola capa de células endoteliales, son los vasos sanguíneos más pequeños.

Los capilares son los más pequeños de los canales vasculares, miden por término medio 50 µm de longitud y tienen un diámetro de 8 a 10 µm, lo que permite a las células sanguíneas atravesar toda la longitud del capilar. Estos vasos, pequeños y delgados, están formados por una sola capa de células endoteliales enrolladas en forma de tubo con el eje mayor de las células en paralelo a la dirección del flujo sanguíneo. Estas células endoteliales son planas, con los extremos reducidos a un grosor de 0,2 µm o menos, aunque el núcleo elíptico sobresale en la luz del capilar. El citoplasma contiene un aparato de Golgi, unas pocas mitocondrias, algo de retículo endoplasmático rugoso (RER) y ribosomas libres (figs. 11.13 y 11.14). Los filamentos intermedios (de 9-11 nm), situados sobre la zona perinuclear, se componen de **desmina** y/o **vimentina** y proporcionan soporte estructural a las células endoteliales.

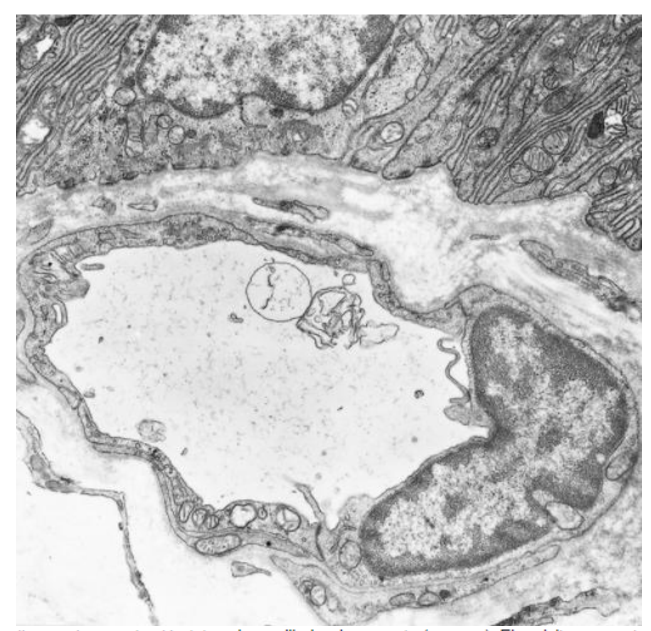


FIG. 11.13 Micrografía electrónica de un capilar continuo en la glándula submandibular de una rata (×13.000). El pericito comparte la lámina basal de la célula endotelial. (Tomado de Sato A, Miyoshi S. Morphometric study of the microvasculature of the main excretory duct subepithelia of the rat parotid, submandibular, and sublingual salivary glands. *Anat Rec*. 1990;226:288-294. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

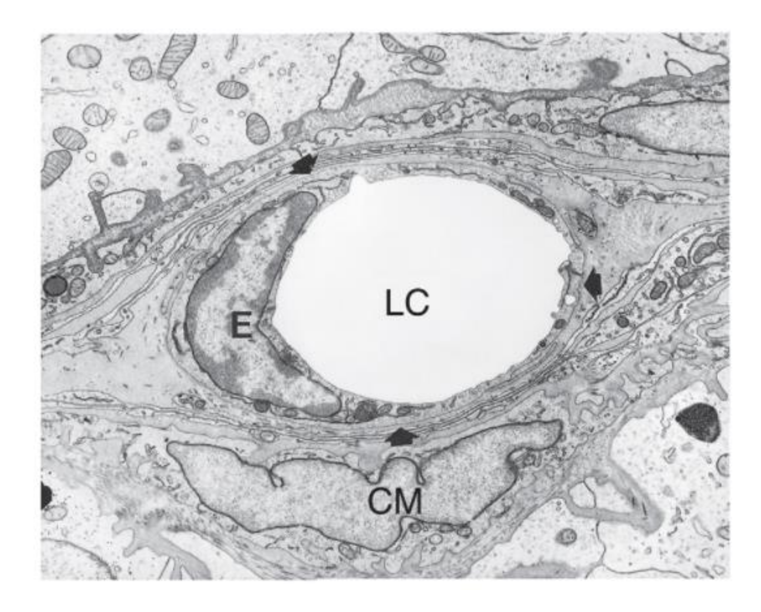


FIG. 11.14 Micrografía electrónica de un capilar testicular. *CM,* célula mioide; *E,* núcleo de la célula endotelial; *LC,* luz del capilar. Las *flechas* representan la lámina basal. (Tomado de Meyerhofer A, Hikim APS, Bartke A, Russell LD. Changes in the testicular microvasculature during photoperiod-related seasonal transition from reproductive quiescence to reproductive activity in the adult golden hamster. *Anat Rec.* 1989;224:495-507. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

El gran número de vesículas pinocíticas asociadas a la membrana plasmática de la célula endotelial es una característica diferenciadora de los capilares. Estas vesículas pueden estar individualizadas formando una hilera, dos o más vesículas pueden fusionarse entre sí, formando un canal transitorio a través del grosor de la célula. Donde las células endoteliales son más delgadas, una hilera única de vesículas fusionadas puede ir desde la membrana plasmática luminal, atravesar todo el citoplasma y terminar en la membrana plasmática del otro extremo de la luz de la célula endotelial.

Los capilares forman plexos, conocidos como lechos capilares, y varios lechos capilares están ligados a las metaarteriolas. No todos los lechos capilares están permanentemente abiertos. Sin embargo, el incremento de la demanda del tejido o el órgano irrigado por los lechos capilares desencadena la apertura de más lechos, y aumenta así el flujo sanguíneo para satisfacer las necesidades fisiológicas del tejido. Las células endoteliales están rodeadas por una lámina basal secretada por las propias células endoteliales (v. fig. 11.14). En un corte transversal, es evidente que la circunferencia de los pequeños capilares está formada por una sola célula endotelial, mientras que porciones de dos o tres células endoteliales forman la circunferencia de capilares más grandes. En estas uniones celulares, las células endoteliales tienden a superponerse, formando un **pliegue marginal** que se proyecta a la luz. Las células endoteliales se unen entre sí mediante **uniones intercelulares herméticas,** o **zonas de oclusión,** aunque también son evidentes conexiones comunicantes y desmosomas.

Los **pericitos,** situados a lo largo de la parte exterior de los capilares y las pequeñas vénulas, los rodean y comparten la lámina basal de las células endoteliales (figs. 11.15 y 11.16). Tienen largas prolongaciones primarias que se sitúan a lo largo del eje del capilar y de las que surgen prolongaciones secundarias que envuelven el capilar, formando unas pocas **conexiones comunicantes** con las células endoteliales. Los pericitos poseen un pequeño aparato de Golgi, mitocondrias, RER, microtúbulos y filamentos que se extienden dentro de las prolongaciones. Estas células también contienen tropomiosina, isomiosina y proteína cinasa, todas ellas relacionadas con el proceso contráctil que regula el flujo sanguíneo a través de los capilares. Además, como se analiza en el capítulo 6, tras una lesión, los pericitos pueden diferenciarse en células musculares lisas y células endoteliales en las paredes de las arteriolas y las vénulas.

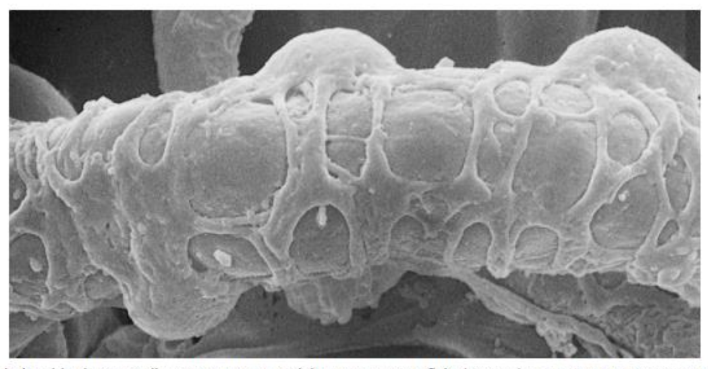


FIG. 11.15 Micrografía electrónica de barrido de un capilar que muestra pericitos en su superficie (×5.000). (Tomado de Fujiwara T, Uehara Y. The cytoarchitecture of the wall and innervation pattern of the microvessels in the rat mammary gland: a scanning electron microscopic observation. *Am J Anat.* 1984;170:39-54. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

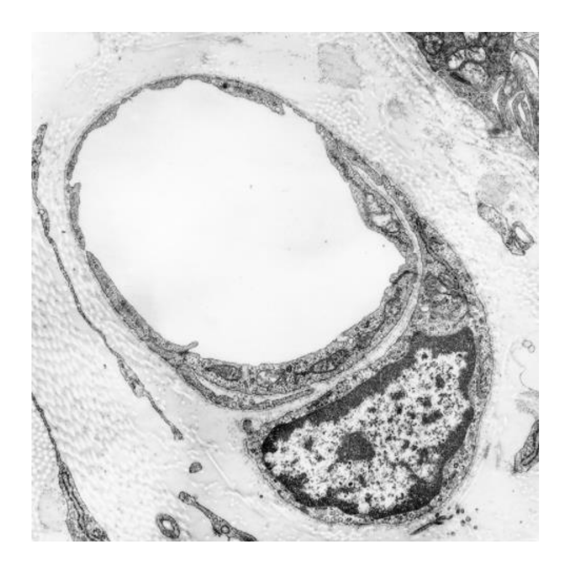


FIG. 11.16 Micrografía electrónica de un capilar fenestrado y su pericito en un corte transversal. Obsérvese que las células endoteliales capilares y el pericito comparten la misma lámina basal. (Tomado de Sato A, Miyoshi S. Morphometric study of the microvasculature of the main excretory duct subepithelia of the rat parotid, submandibular, and sublingual salivary glands. *Anat Rec.* 1990;226:288-294. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Clasificación de los capilares

Los capilares son de tres tipos: continuos, fenestrados y sinusoidales (fig. 11.17); difieren en su ubicación y estructura.

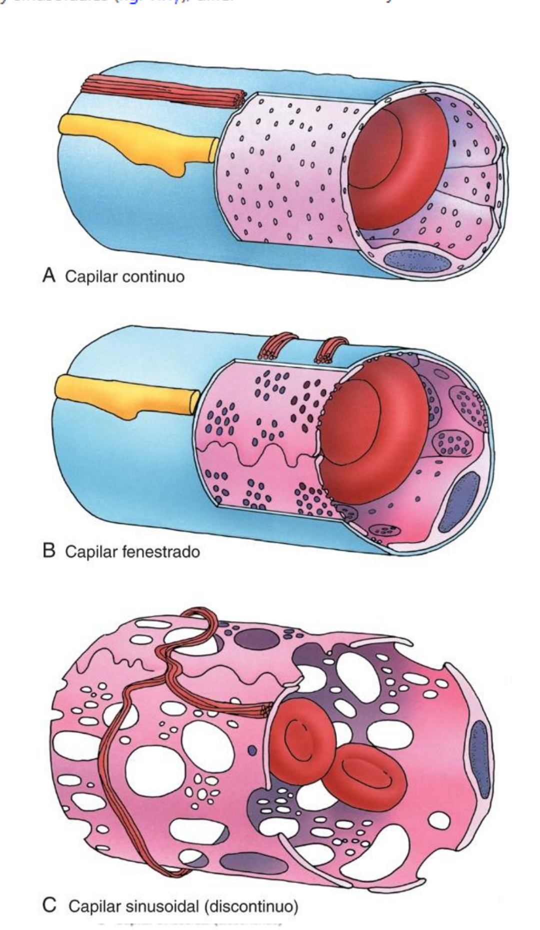


FIG. 11.17 Diagrama de los tres tipos de capilares. (A) Continuo. (B) Fenestrado. (C) Sinusoidal.

Capilares continuos (capilares somáticos)

Los capilares continuos (capilares somáticos) carecen de poros o fenestraciones en sus paredes.

Los **capilares continuos** (también conocidos como ***capilares somáticos***) están presentes en los tejidos muscular, nervioso y conjuntivo, así como en los pulmones y en las glándulas exocrinas. Las uniones intercelulares entre células endoteliales son **uniones intercelulares herméticas,** o **fascias oclusivas,** que impiden el paso de muchas moléculas. Aminoácidos, glucosa, nucleósidos y purinas pasan a través de la pared capilar en un proceso mediado por transportadores, como lo demuestran las numerosas vesículas pinocíticas asociadas a este tipo de capilares. Las células presentan una polaridad con los sistemas de transporte, de tal manera que la adenosina trifosfatasa (ATPasa) Na^+/K^+ se encuentra solo en la membrana celular luminal. En el SNC, la regulación de la barrera hematoencefálica reside en las propias células endoteliales, aunque está influida por moléculas de señalización liberadas por los astrocitos asociados con los capilares. Los capilares continuos del SNC tienen un número muy reducido de vesículas pinocíticas.

Capilares fenestrados (capilares viscerales)

Los capilares fenestrados (capilares viscerales) poseen fenestraciones (poros o perforaciones) en sus paredes, las cuales están cubiertas por un diafragma.

Los **capilares fenestrados** (conocidos también como ***capilares viscerales***) se encuentran en el páncreas, los intestinos, los riñones y las glándulas endocrinas. Tienen **poros** (**fenestraciones** o **perforaciones**) en sus paredes, que miden de 60 a 80 nm de diámetro y están cubiertos por un **diafragma poroso** muy delgado (aunque el **glomérulo renal** se compone de capilares fenestrados cuyas perforaciones carecen de estos diafragmas). Cuando se observan mediante técnicas de sombreado con platino-carbono, el diafragma se compone de ocho fibrillas que irradian desde el centro y forman canales a modo de cuña, cada uno de ellos con una abertura de unos 5,5 nm. Estos complejos poro-diafragma se agrupan de forma regular alrededor de 50 nm de distancia unos de otros; la mayor parte de la pared endotelial de los capilares fenestrados carece de perforaciones (v. fig. 11.17B).

Capilares sinusoidales

Los capilares sinusoidales pueden tener células endoteliales discontinuas y lámina basal, y contienen muchas perforaciones grandes sin diafragmas, lo que mejora el intercambio entre la sangre y los tejidos.

La especie de estanques o canales sanguíneos dan lugar a una estructura de canales vasculares conocidos como ***sinusoides;*** se localizan en la médula ósea, el hígado, el bazo, los órganos linfoides y algunas glándulas endocrinas.

Dada su ubicación, los capilares sinusoidales tienen un gran diámetro, de 30 a 40 µm (v. fig. 11.17C). Sus células endoteliales poseen no solo muchas perforaciones de gran tamaño que carecen de diafragmas, sino que el revestimiento endotelial y su lámina basal puede ser discontinua, facilitando la salida de líquidos (pero no de células sanguíneas o plaquetas) entre la sangre y los tejidos. En ciertos órganos, el endotelio es delgado y continuo (como en algunos órganos linfoides); en otros, puede tener áreas continuas entremezcladas con áreas porosas (como en las glándulas endocrinas). Los macrófagos pueden estar situados dentro o a lo largo de la parte exterior de la pared sinusoidal.

Regulación del flujo sanguíneo en un lecho capilar

Anastomosis arteriovenosas (derivaciones arteriovenosas)

Las anastomosis arteriovenosas (derivaciones o comunicaciones arteriovenosas) son conexiones vasculares directas entre arteriolas y vénulas que evitan el lecho capilar.

Los terminales de la mayoría de las arteriolas **(arteriolas terminales)** acaban en lechos capilares, que vierten la sangre a vénulas para el posterior retorno al lado derecho del sistema cardiovascular. En muchas partes del cuerpo, sin embargo, la arteriola está conectada a un canal venoso a través de un vaso formando una **anastomosis arteriovenosa (AVA, derivación o comunicación arteriovenosa).** Las estructuras de los extremos arterial y venoso de la AVA son similares a las de una arteria y una vena, respectivamente, mientras que el segmento intermedio presenta una túnica media engrosada, y su capa subendotelial está compuesta por células musculares lisas dispuestas longitudinalmente.

Cuando las AVA están cerradas, la sangre pasa a través del lecho capilar; cuando las comunicaciones se abren, una gran cantidad de sangre evita el lecho capilar y circula a través de la AVA. Estas derivaciones arteriovenosas son útiles en la termorregulación y abundan en la piel. Los segmentos intermedios de las AVA están muy inervados por nervios adrenérgicos y colinérgicos. Mientras que la mayoría de los nervios periféricos están controlados en cierta medida por los estímulos medioambientales locales, los nervios de las AVA lo están por el sistema termorregulador del cerebro.

Glomos

Los lechos de las uñas y las puntas de los dedos de las manos y los pies están irrigados por los **glomos.** El glomo es un pequeño órgano que recibe una arteriola desprovista de una lámina elástica y adquiere una capa de células musculares lisas ricamente inervada, que rodea la luz del vaso, y controla así directamente el flujo sanguíneo a la región antes de desembocar en un plexo venoso. El complejo de glomos no se conoce completamente.

Canal central

Las metaarteriolas forman la porción proximal de un canal central, y los canales de paso forman su porción distal.

El flujo sanguíneo del sistema arterial está controlado directamente por las **arteriolas terminales** o bien por las **metaarteriolas** (con esfínteres precapilares). Las **metaarteriolas,** la primera parte de un **canal central,** pasan a través de los lechos capilares para llevar la sangre desde las arteriolas a las vénulas. La porción distal de la metaarteriola drena en un **canal de paso** que termina en una **pequeña vénula (vénula poscapilar).** Las metaarteriolas poseen esfínteres precapilares, mientras que los canales de paso no. Si los esfínteres precapilares están abiertos, la sangre de las metaarteriolas pasa al lecho capilar. Los capilares transportan sangre al canal de paso y luego a una pequeña vénula. Si los esfínteres precapilares no están abiertos, la sangre sortea el lecho capilar y va directamente desde la metaarteriola al canal de paso y, desde ahí, a una pequeña vénula (vénula poscapilar) del sistema venoso (fig. 11.18).

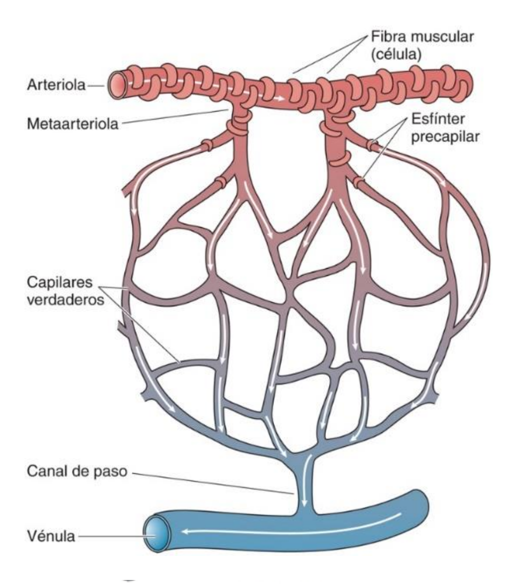


FIG. 11.18 Diagrama del control del flujo sanguíneo a través de un lecho capilar. El canal central, compuesto por la metaarteriola en el lado arterial y por el canal de paso en el lado venoso, puede evitar el lecho capilar mediante el cierre de los esfínteres precapilares.

Histofisiología de los capilares

Los capilares son regiones donde el flujo sanguíneo es muy lento, lo que permite el intercambio entre la sangre circulante y el tejido conjuntivo extravascular.

Las células endoteliales de los capilares pueden contener dos sistemas de poros: **poros pequeños** (~9-11 nm de diámetro) y **poros grandes** (~50-70 nm de diámetro). Los poros pequeños se cree que son discontinuidades entre las uniones de las células endoteliales. Los poros grandes están representados por orificios y transportan vesículas. El oxígeno, el dióxido de carbono y la glucosa pueden difundir o transportarse a través de la membrana plasmática, luego difunden a través del citoplasma y, finalmente, discurren a través de la membrana plasmática al espacio extravascular. El agua y las moléculas hidrófilas (~1,5 nm) simplemente difunden a través de las uniones intercelulares.

Las moléculas hidrosolubles de más de 11 nm de diámetro son transportadas desde la membrana plasmática *luminal* a la membrana plasmática *opuesta a la luz* del capilar por las numerosas vesículas pinocíticas. Este proceso se llama ***transcitosis*** (fig. 11.19), porque el material atraviesa toda la célula en vez de permanecer dentro de ella. En los capilares continuos, las sustancias son captadas por vesículas abiertas situadas en la membrana plasmática *cercana a la luz.* Las vesículas son transportadas a continuación a través del citoplasma hasta la membrana plasmática *del otro extremo,* donde las vesículas se fusionan con la membrana celular para liberar su contenido al espacio extravascular. Este es un proceso eficiente, porque el número de vesículas puede sobrepasar las 1.000/μm². Parece que forman parte de la población estable de vesículas que surgen del aparato de Golgi a través de un mecanismo de renovación fusión-fisión.

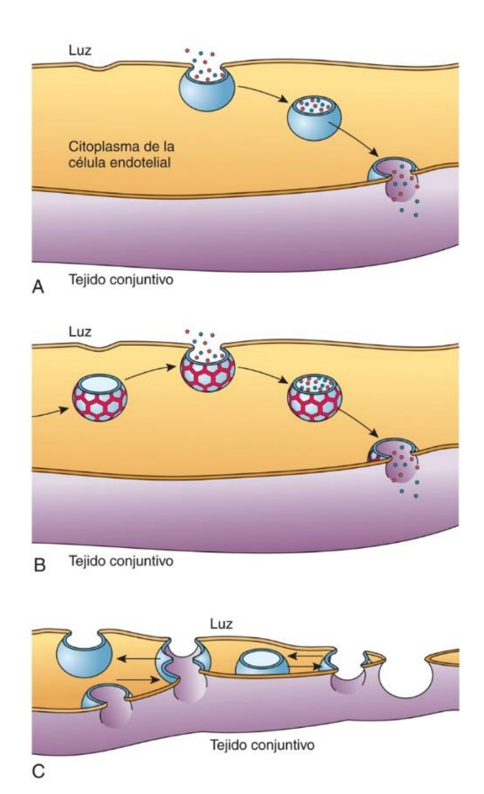


FIG. 11.19 Diagrama de los diversos métodos de transporte a través de los endotelios capilares. (A) Vesículas pinocíticas, que se forman en la superficie luminal, atraviesan la célula endotelial y liberan su contenido en la superficie opuesta, en los espacios del tejido conjuntivo. (B) Vesículas derivadas de la red *trans* del Golgi que poseen la cubierta clatrina y moléculas receptoras, se fusionan con la superficie luminal de las células endoteliales y captan ligandos específicos de la luz capilar. A continuación se separan y atraviesan la célula endotelial, se fusionan con la membrana de la superficie opuesta y liberan su contenido a los espacios del tejido conjuntivo. (C) En las regiones donde las células endoteliales son muy delgadas, las vesículas pinocíticas (o las derivadas de la red *trans* del Golgi) pueden fusionarse entre sí para formar fenestraciones transitorias a través de todo el grosor de la célula endotelial, lo que permite al material viajar entre la luz y los espacios de tejido conjuntivo. (Modificado de Simionescu N, Simionescu M. En: Ussing H, Bindslev N, Sten-Knudsen O, eds. *Water Transport Across Epithelia*. Copenhagen: Munksgaard International Publishers Ltd.; 1981.)

Los leucocitos abandonan el torrente sanguíneo para entrar en el espacio extravascular pasando a través de las uniones por un mecanismo llamado ***diapédesis*** (v. cap. 10, fig. 10.8). La **histamina** y la **bradicinina,** cuyos niveles están aumentados durante el proceso inflamatorio, incrementan la permeabilidad capilar, lo que provoca el paso excesivo de líquido a los espacios extravasculares. Este exceso de líquido extravascular hace que los tejidos se hinchen y se denomina ***edema.***

Correlaciones clínicas

Los capilares también desempeñan un papel de mantenimiento en la conversión de sustancias tales como serotonina, noradrenalina, bradicinina, prostaglandinas y trombina en compuestos inactivos. Además, las enzimas de la superficie luminal de las células endoteliales de los capilares del tejido adiposo escinden las lipoproteínas en monoglicéridos y ácidos grasos para su almacenamiento en los adipocitos.

Venas

Las venas son los vasos que devuelven la sangre al corazón.

En los extremos de los capilares se encuentran las vénulas pequeñas, que constituyen el comienzo del retorno venoso, que transportan la sangre desde los órganos y tejidos devolviéndola al corazón. Estas vénulas vacían su contenido en venas más grandes; el proceso prosigue a medida que los vasos se hacen cada vez más grandes y alcanzan su tamaño máximo cuando vacían en el corazón. Las venas no solo superan en número a las arterias, sino que también, por lo general, su luz tiene mayor diámetro. Por tanto, en un momento dado, casi el 70% del volumen total de sangre se encuentra en estos vasos. En los cortes histológicos, las venas discurren paralelamente a las arterias. Como el retorno venoso es un sistema de baja presión, las paredes de las venas generalmente son más delgadas y menos elásticas que las paredes arteriales. De las tres capas, la túnica adventicia suele ser la más gruesa de las venas, que tienen una irrigación más rica de *vasa vasorum* que las arterias. En secciones histológicas, las venas suelen estar colapsadas y la luz contiene sangre.

Clasificación de las venas

Las venas se clasifican en tres grupos en función de su diámetro y el grosor de la pared: pequeñas, medianas y grandes.

La estructura de las venas no es necesariamente uniforme, incluso para las venas del mismo tamaño o para una misma vena a lo largo de su longitud. Las venas tienen las mismas tres capas (es decir, túnicas íntima, media y adventicia) que las arterias (tabla 11.3). Aunque en las venas las capas muscular y elástica no están tan bien desarrolladas, los elementos del tejido conjuntivo colagenoso en las venas son más evidentes que en las arterias. En algunas zonas del cuerpo, donde las estructuras que albergan las venas las protegen de la presión (p. ej., retina, meninges, placenta, pene), las venas tienen en sus paredes poco o ningún músculo liso; por otra parte, los límites entre la túnica íntima y la túnica media de la mayoría de las venas no se distinguen claramente.

Tabla 11.3

Características de las venas

Tipo	Túnica íntima	Túnica media	Túnica adventicia
Grandes venas	Endotelio; lámina basal, válvulas en algunas; tejido conjuntivo subendotelial	Tejido conjuntivo, células musculares lisas	Células musculares lisas orientadas en haces longitudinales; células musculares cardíacas cerca de la entrada en el corazón; capas de colágeno con fibroblastos
Venas medianas y pequeñas	Endotelio, lámina basal; válvulas en algunas; tejido conjuntivo subendotelial	Fibras reticulares y elásticas, algunas células musculares lisas	Capas de colágeno con fibroblastos
Vénulas	Endotelio, lámina basal (pericitos, vénulas poscapilares)	Tejido conjuntivo escaso y algunas células musculares lisas	Algo de colágeno y algunos fibroblastos

Vénulas y pequeñas venas

Las vénulas son similares a los capilares, aunque más grandes; las vénulas más grandes poseen células musculares lisas en lugar de pericitos.

A medida que la sangre se acumula desde el lecho capilar, es drenada por **pequeñas vénulas (vénulas poscapilares),** que tienen un diámetro de 15 a 20 µm. Sus paredes son similares a las de los capilares, con un endotelio delgado rodeado por fibras reticulares y pericitos (v. fig. 11.9). Los pericitos de las vénulas poscapilares forman una intrincada red que rodea el endotelio y son sustituidos por células musculares lisas en las vénulas más grandes (>1 mm de diámetro), primero como células musculares lisas dispersas. Luego, a medida que el diámetro de la vénula aumenta, las células musculares lisas están muy próximas entre sí y forman una capa continua en las vénulas más grandes y en las venas pequeñas. Al igual que en los capilares, en las vénulas poscapilares se produce intercambio de sustancias entre el tejido conjuntivo y la luz de los vasos, e incluso sus paredes son más permeables. De hecho, este es el lugar preferido para la migración de los leucocitos desde el torrente sanguíneo a los espacios tisulares (fig. 11.20). Estos vasos responden a sustancias farmacológicas, como la histamina y la serotonina.

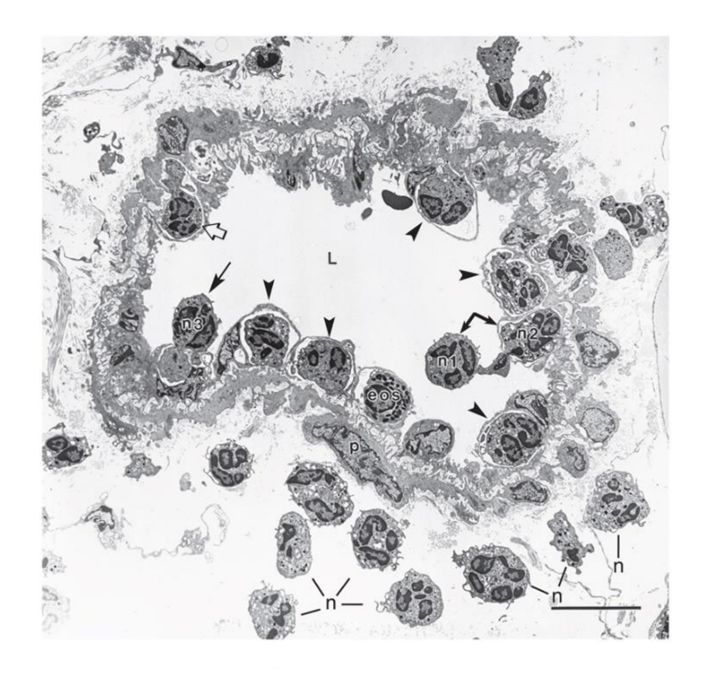


FIG. 11.20 Vénula grande en piel de cobaya extraída 60 min después de la inyección intradérmica de 10^{-5} M *N*-formil-metionil- leucil-fenilalanina (*F*-MLP). Muchos neutrófilos y un solo eosinófilo (eos) son retenidos en diferentes fases de acoplamiento y extravasación a través del endotelio vascular y los pericitos subyacentes (p). Dos neutrófilos (n1 y n2), uno en otra luz y el otro a medio camino a través del endotelio, están ligados entre ellos. Otro neutrófilo (n3) ha proyectado una prolongación citoplásmica en una célula endotelial subyacente. Otros neutrófilos *(puntas de flecha)* y el eosinófilo han cruzado la barrera de la célula endotelial, pero permanecen en la superficie de los pericitos, formando estructuras en forma de cúpula que sobresalen en la luz vascular. Sin embargo, otro neutrófilo *(flecha transparente)*, que ya ha cruzado el endotelio, ha extendido una prolongación en la lámina basal y deforma un pericito subyacente. Otros neutrófilos (algunos indicados con *n*) han cruzado las barreras tanto de la célula endotelial como del pericito y han penetrado en los tejidos conjuntivos circundantes. *Barra*, 10 μm; *L*, luz.
(Modificado de Feng D, Nagy JA, Pyne K, et al. Neutrophils emigrate from venules by a transendothelial cell pathway in response to FMLP. *J Exp Med.* 1998;187:903-915.)

Las células endoteliales de las vénulas situadas en algunos órganos linfoides son cúbicas en vez de planas y se llaman ***vénulas endoteliales altas.*** Estas desarrollan su función en el reconocimiento y la segregación de linfocitos a través de receptores específicos localizados en su superficie luminal, asegurando que los linfocitos migren específicamente a las regiones adecuadas dentro del parénquima linfoide (v. cap. 12).

Venas medianas

Las venas medianas tienen menos de 1 cm de diámetro.

Las **venas medianas** son las que drenan la mayor parte del cuerpo, como la mayoría de las localizadas en regiones de las extremidades (fig. 11.21). Su túnica íntima consta del endotelio y su lámina basal, y fibras reticulares. En ocasiones, una red elástica rodea el endotelio, pero estas fibras elásticas no forman una lámina elástica interna. Las células musculares lisas de la túnica media se encuentran pobremente organizadas y entremezcladas con fibras de colágeno y fibroblastos. La túnica adventicia, la más gruesa de las túnicas, se compone de haces de colágeno y fibras elásticas dispuestas longitudinalmente junto con unas pocas células musculares lisas dispersas. Las venas pequeñas y medianas tienen un diámetro que oscila entre 1 y 9 mm.

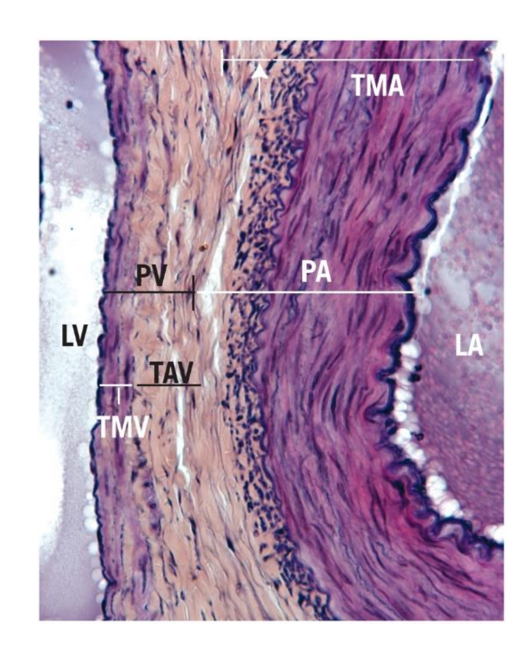


FIG. 11.21 Micrografía de una vena de tamaño mediano y su arteria correspondiente. Obsérvese que la luz de la vena (LV) está a la izquierda y la luz de la arteria (LA) a la derecha. La pared de la vena (PV) es mucho más delgada que la pared de la arteria (PA). La división entre la túnica media de la arteria (TMA) y la túnica adventicia de la arteria está señalada por la *flecha*. La túnica adventicia de la vena (TAV) es mucho más gruesa que la túnica media de la vena (TMV) (×132).

Grandes venas

Las grandes venas devuelven directamente al corazón la sangre venosa procedente de las extremidades, la cabeza, el hígado y la pared del cuerpo.

Las **grandes venas** son la vena cava y las venas pulmonares, porta, renales, yugulares internas, ilíacas y ácigos. La túnica íntima de las grandes venas es similar a la de las venas medianas, excepto que las primeras tienen una capa gruesa de tejido conjuntivo subendotelial que contiene fibroblastos y una red de fibras elásticas. Aunque solamente unos pocos grandes vasos (p. ej., las venas pulmonares) tienen una capa bien desarrollada de músculo liso, la mayoría de las grandes venas carecen de túnica media; en su lugar se halla una túnica adventicia bien desarrollada. Una excepción son las venas superficiales de las piernas, que tienen una pared muscular bien definida, tal vez para resistir la distensión producida por la gravedad.

La túnica adventicia de las grandes venas contiene muchas fibras elásticas, abundantes fibras de colágeno y *vasa vasorum*. La vena cava inferior es una excepción porque tiene en su adventicia células musculares lisas dispuestas longitudinalmente (figs. 11.22 y 11.23). A medida que las venas pulmonares y la vena cava se aproximan al corazón, la adventicia contiene algunas células musculares cardíacas.

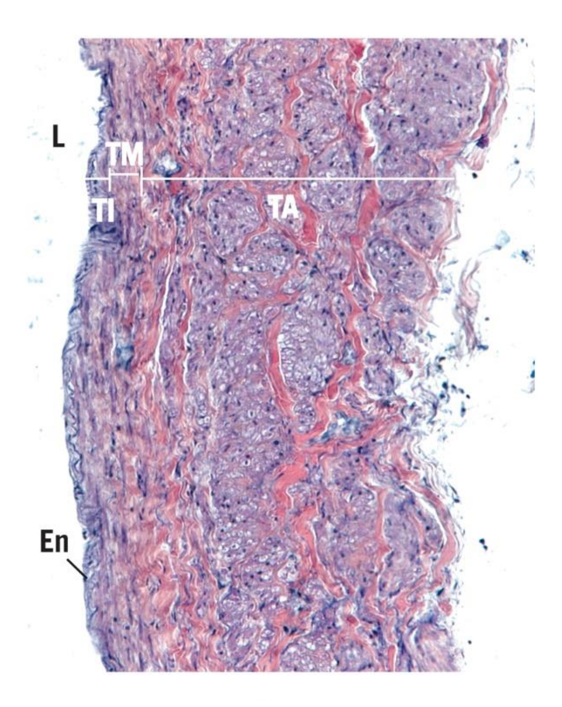


FIG. 11.22 Esta es una micrografía a bajo aumento de un corte transversal de la vena cava inferior humana. Obsérvese que la luz (L) está revestida por células endoteliales (En) de la túnica íntima (TI). Obsérvese que la túnica media (TM) es mucho más estrecha que la túnica adventicia (TA) (×132).

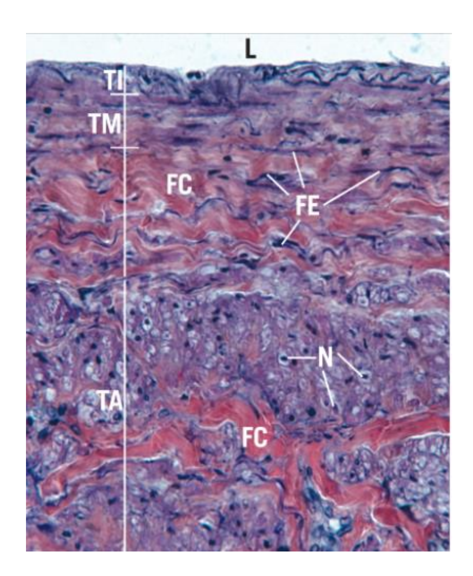


FIG. 11.23 Esta es una ampliación a medio aumento de la túnica íntima (TI), la túnica media (TM) y parte de la túnica adventicia (TA) de un corte transversal de la vena cava inferior humana. Obsérvense las túnicas íntima y media, así como la túnica adventicia gruesa, donde los haces de fibras de colágeno (FC) dispuestos en espiral se intercalan con fibras elásticas (FE) delgadas. Los núcleos (N) de las células musculares lisas orientadas longitudinalmente están compartimentados en fascículos por los haces de fibras de colágeno (×270).

Válvulas de las venas

Una válvula venosa se compone de dos valvas, cada una tiene un delgado pliegue de la íntima que sobresale de la pared en la luz.

Muchas venas de mediano tamaño tienen **válvulas** que evitan el reflujo de la sangre. Estas válvulas son especialmente abundantes en las venas de las piernas y actúan contra la fuerza de la gravedad. Las válvulas venosas se componen de dos valvas, cada una de las cuales tiene un delgado repliegue de la íntima que sobresale de la pared en la luz. Las delgadas valvas están estructuralmente reforzadas por fibras de colágeno y fibras elásticas que se continúan con las de la pared del vaso. A medida que la sangre fluye hacia al corazón, las cúspides de la válvula son desviadas por el flujo de sangre en dirección al corazón. El flujo retrógrado de la sangre las fuerza a aproximarse entre ellas, evitando así el reflujo.

Correlaciones clínicas

Las **venas varicosas** son venas anormalmente dilatadas y tortuosas que, por lo general, afectan a las venas superficiales de las piernas de personas mayores. Esta enfermedad se produce por la pérdida del tono muscular, la degeneración de las paredes de los vasos y por incompetencia valvular. Las venas varicosas también pueden afectar al extremo inferior del esófago **(varices esofágicas)** o el extremo del canal anal **(hemorroides).**

Corazón

El corazón es una bomba de cuatro cámaras del sistema cardiovascular.

La pared muscular **(miocardio)** del corazón se compone de músculo cardíaco (v. cap. 8). El corazón consta de cuatro cavidades: dos **aurículas,** que reciben sangre, y dos **ventrículos,** que drenan sangre del corazón (fig. 11.24). Las **venas cavas superior** e **inferior** devuelven la sangre sistémica venosa a la **aurícula derecha.** Desde aquí, la sangre pasa a través de la **válvula auriculoventricular derecha (válvula tricúspide)** al **ventrículo derecho.** Cuando los ventrículos se contraen, la sangre del ventrículo derecho es bombeada al **tronco pulmonar,** un vaso grande que se bifurca en las **arterias pulmonares** derecha e izquierda para distribuir la sangre desoxigenada a los pulmones a fin de llevar a cabo el intercambio gaseoso. Desde los pulmones, la sangre oxigenada regresa al corazón a través de las **venas pulmonares,** que desembocan en la **aurícula izquierda.** Desde aquí, la sangre pasa a través de la **válvula auriculoventricular izquierda** (conocida también como **válvula bicúspide o válvula mitral**) para entrar en el **ventrículo izquierdo.** Una vez más, la contracción ventricular expulsa la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta, desde la que emanan muchas ramas para distribuir la sangre a los tejidos del cuerpo. A diario, el corazón bombea unos 7.500 l de sangre, que se traducen de promedio a lo largo de la vida en más de 187×10^6 l de sangre.

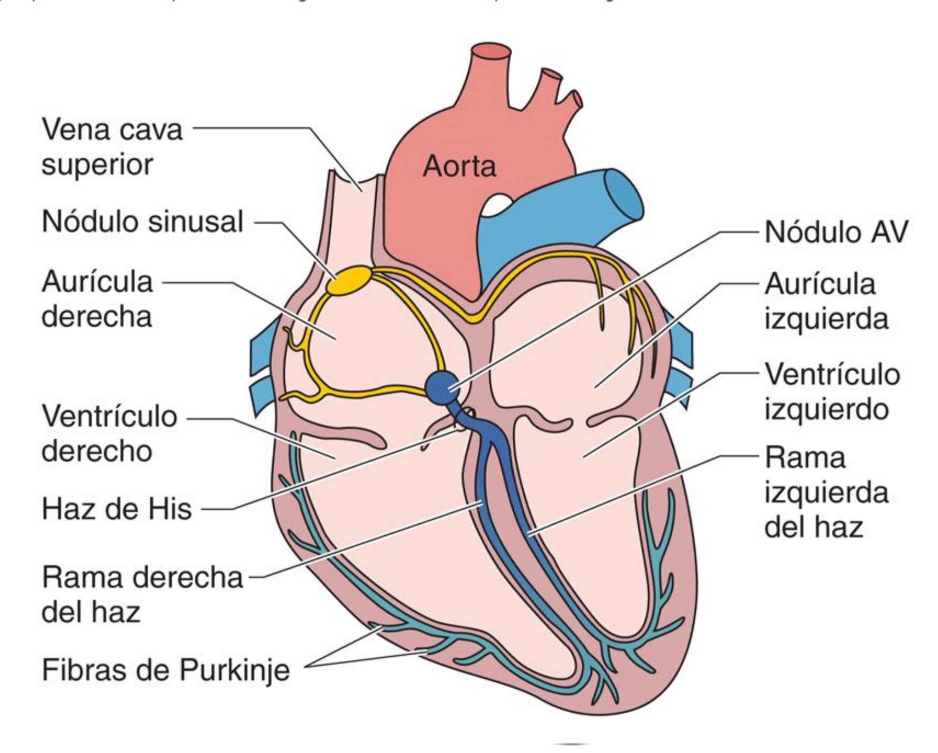


FIG. 11.24 Localizaciones de los nódulos sinusal y auriculoventricular (AV), las fibras de Purkinje y el haz de His del corazón.

Las válvulas auriculoventriculares evitan el reflujo de la sangre ventricular en las aurículas, mientras que las **válvulas semilunares,** situadas en el tronco pulmonar y la aorta, cerca de sus orígenes, evitan el flujo retrógrado desde estos vasos hacia el corazón.

Capas de la pared del corazón

Las tres capas que constituyen la pared del corazón son el **endocardio,** el **miocardio** y el **epicardio,** homólogas respectivamente de las túnicas íntima, media y adventicia de los vasos sanguíneos.

Endocardio

El endocardio, un epitelio plano simple y tejido conjuntivo subendotelial, reviste la luz del corazón.

El **endocardio** se continúa con la túnica íntima de los vasos sanguíneos que entran y salen del corazón. Se compone de un **endotelio,** que consta de un epitelio plano simple y una capa subyacente de tejido conjuntivo fibroelástico con fibroblastos dispersos. En la parte más profunda se sitúa una capa de tejido conjuntivo denso, enriquecido con fibras elásticas intercaladas con células musculares lisas. En la parte profunda del endocardio se encuentra una **capa subendocárdica** de tejido conjuntivo laxo que contiene pequeños vasos sanguíneos, nervios y fibras de Purkinje del sistema de conducción del corazón. La capa subendocárdica forma el límite del endocardio, ya que se une al endomisio del músculo cardíaco.

Correlaciones clínicas

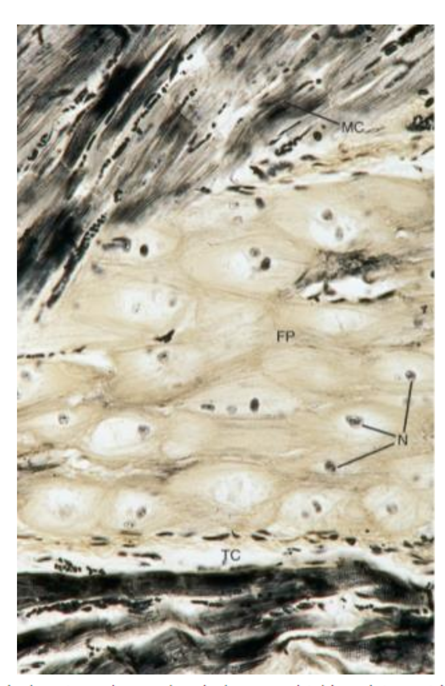
1. Los niños que han tenido **fiebre reumática** pueden desarrollar más tarde una **cardiopatía valvular reumática** como consecuencia de la cicatrización de las válvulas derivada del episodio de fiebre reumática. Esta enfermedad se desarrolla porque las válvulas no pueden cerrarse (insuficiencia) o abrirse (estenosis) correctamente debido a una disminución de su elasticidad como consecuencia de la fiebre reumática. La **válvula bicúspide (mitral)** es la válvula más afectada, seguida de la **válvula aórtica.**
2. Se ha demostrado que la administración de dos miARN, hsa-miR-590 y hsa-miR-199a fue capaz de regenerar células del músculo cardíaco tras un infarto de miocardio en ratones, hasta el punto de que estos animales se recuperaron casi por completo y tuvieron una función cardíaca estable. Es de esperar que este hallazgo pueda aplicarse a los seres humanos en un futuro cercano.

Miocardio

La gruesa capa media del corazón (el miocardio) se compone de células musculares cardíacas.

El **miocardio,** la capa media y más gruesa de las tres que forman el corazón, contiene células musculares cardíacas, dispuestas en complejas espirales alrededor de las cavidades. Ciertas células musculares cardíacas unen el miocardio al esqueleto fibroso cardíaco, otras se especializan en secreciones endocrinas y otras lo hacen en la generación o conducción de impulsos.

La frecuencia cardíaca (~70-80 latidos/min) es controlada por el **nódulo sinusal o sinoauricular (SA) (marcapasos)** situado en la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha (v. fig. 11.24). Estas células musculares cardíacas nodulares especializadas pueden despolarizarse espontáneamente de 70 a 80 veces por minuto, creando un impulso que se propaga a lo largo de las paredes de las cavidades auriculares por vías internodulares al **nódulo auriculoventricular,** situado en la pared del tabique justo por encima de la válvula tricúspide. Las células musculares cardíacas modificadas del nódulo auriculoventricular, reguladas por los impulsos que llegan del nódulo sinusal, transmiten señales al miocardio de las aurículas a través del **haz auriculoventricular (haz de His).** Las fibras del haz auriculoventricular descienden por el tabique interventricular para llevar el impulso al músculo cardíaco y producen una contracción rítmica (v. fig. 11.24). El haz auriculoventricular viaja por el tejido conjuntivo subendocárdico en forma de grandes células musculares cardíacas modificadas que forman las **fibras de Purkinje** (fig. 11.25), que transmiten los impulsos a las células musculares cardíacas situadas en el vértice del corazón (las fibras de Purkinje no deben confundirse con las *células de Purkinje* de la corteza cerebelosa). Cabe señalar que, aunque el sistema nervioso autónomo no inicia el latido cardíaco, modula la frecuencia y el volumen sistólico del latido cardíaco. La estimulación de los nervios simpáticos acelera la frecuencia cardíaca, mientras que la estimulación de los nervios parasimpáticos que inervan el corazón la ralentiza.



Células musculares cardíacas especializadas, situadas principalmente en la pared auricular y en el tabique interventricular, producen el **péptido natriurético auricular,** el cual es liberado a los capilares circundantes. Las células musculares cardíacas del ventrículo producen el **péptido natriurético tipo B,** que también actúa sobre los capilares circundantes (fig. 11.26). Estos péptidos ayudan a mantener el equilibrio electrolítico y disminuyen la presión arterial al reducir el volumen sanguíneo.

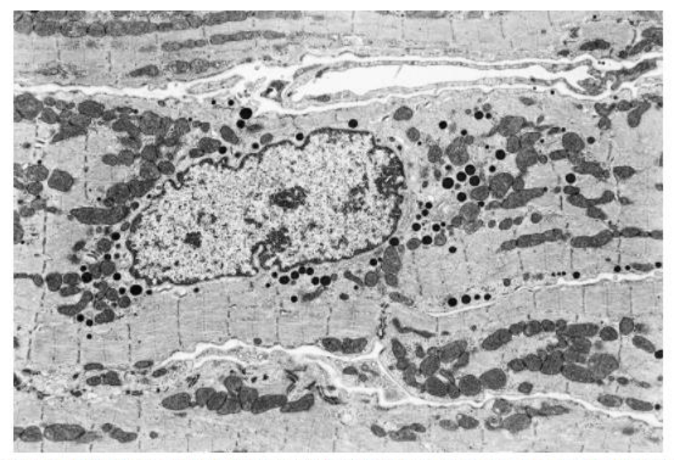


FIG. 11.26 Micrografía electrónica de una célula del músculo cardíaco que muestra grupos de vesículas que contienen el péptido natriurético auricular. (Tomado de Mifune H, Suzuki S, Honda J, et al. Atrial natriuretic peptide (ANP): a study of ANP and its mRNA in cardiocytes, and of plasma ANP levels in non-obese diabetic mice. *Cell Tissue Res.* 1992;267:267-272.)

Correlaciones clínicas

El péptido natriurético tipo B (**BNP,** *B-type natriuretic peptide),* liberado por las células musculares especializadas de los ventrículos, se ha correlacionado con la **insuficiencia cardíaca congestiva.** De hecho, cuanto más grave es la enfermedad, más BNP se libera.

Epicardio

El epicardio representa el homólogo de la túnica adventicia de los vasos sanguíneos.

El **epicardio,** la capa más externa de la pared del corazón, es también conocido como la ***capa visceral del pericardio*** (compuesta por un epitelio plano simple conocido como ***mesotelio*** y por el tejido conjuntivo laxo subyacente, el **subepicardio**). El subepicardio contiene los vasos coronarios, nervios y ganglios. También es la región donde se almacena la grasa sobre la superficie del corazón. En las raíces de los vasos que entran y salen del corazón, el pericardio visceral se continúa con la capa serosa del pericardio parietal. Estas dos capas del pericardio encierran la cavidad pericárdica, un espacio que contiene una pequeña cantidad de líquido seroso que sirve para lubricar la capa serosa del pericardio y el pericardio visceral, proporcionando condiciones prácticamente libres de fricción para el movimiento contráctil del corazón.

Correlaciones clínicas

La infección de la cavidad pericárdica, llamada **pericarditis,** limita gravemente los latidos correctos del corazón, porque el espacio está obliterado por las adherencias entre el epicardio y la capa serosa del pericardio.

Esqueleto cardíaco

El esqueleto cardíaco, compuesto de tejido conjuntivo colagenoso denso, consta de tres componentes principales:

- Los **anillos fibrosos *(annuli fibrosi),*** formados alrededor de la base de la aorta, la arteria pulmonar y los orificios auriculoventriculares.
- El **trígono fibroso *(trigonum fibrosum),*** formado principalmente en la proximidad de la zona de las cúspides de la válvula aórtica.
- El **tabique membranoso *(septum membranaceum),*** que constituye la porción superior del tabique interventricular.

Además de proporcionar el marco estructural al corazón y los sitios de fijación del músculo cardíaco, el esqueleto cardíaco proporciona una discontinuidad entre los miocardios de las aurículas y los ventrículos, lo que garantiza un latido rítmico y cíclico del corazón, controlado solamente por el mecanismo de conducción de los haces auriculoventriculares.

Correlaciones clínicas

1. La **cardiopatía isquémica (coronaria),** especialmente prevalente en las personas mayores, se relaciona con la **aterosclerosis de los vasos coronarios** que irrigan el miocardio. A medida que las placas ateroscleróticas reducen las luces de los vasos coronarios, el paciente puede experimentar dolor y presión por falta de oxígeno, lo que se conoce como **angina de pecho.** El estrechamiento continuo provoca la isquemia de la pared del corazón, que si no se trata puede ser mortal. La angioplastia es el actual tratamiento inicial invasivo para las arterias parcialmente ocluidas.
2. La **angina de Prinzmetal (espasmo de las arterias coronarias)** es una enfermedad rara que afecta a unas 4 personas por cada 100.000, en la que las arterias coronarias sufren espasmos y limitan el flujo sanguíneo al corazón. Estos espasmos pueden ocurrir al azar (aunque por lo general lo hacen cuando el paciente descansa) y producen dolores torácicos de tipo angina de pecho. La enfermedad no se relaciona con la cardiopatía isquémica o la aterosclerosis, y es más frecuente en las mujeres que en los hombres. El tabaquismo, el consumo de cocaína y el estrés son algunos de los pocos factores agravantes conocidos que provocan los espasmos. La administración oral de antagonistas del calcio y nitratos parece prevenir la aparición de los espasmos. Sin tratamiento, aumenta la posibilidad de un paro cardíaco.
3. La **fibrilación auricular** es una condición de latidos cardíacos arrítmicos que afecta solo a las aurículas. Los latidos cardíacos auriculares irregulares interrumpen el flujo sanguíneo normal y pueden ocasionar la formación de pequeños coágulos. Si estos entran en la circulación, pueden ocluir los vasos más pequeños, como los del cerebro. Se ha demostrado que hasta el 15% de las víctimas de un accidente cerebrovascular presentan una fibrilación auricular que puede haber sido la causa primaria del accidente vascular.

Sistema vascular linfático

El sistema vascular linfático consta de vasos que recogen el exceso de líquido extracelular (líquido intersticial) y lo devuelven al sistema cardiovascular.

El **sistema vascular linfático** se compone de una serie de vasos que eliminan el exceso de líquido extracelular desde los espacios tisulares extracelulares y lo devuelven al sistema cardiovascular. Los vasos linfáticos están presentes en todo el organismo, excepto en el SNC (aunque algunos investigadores sugieren lo contrario), las órbitas, el oído interno, la epidermis, el cartílago y el hueso. A diferencia del sistema cardiovascular, que contiene una bomba (el corazón) y hace circular la sangre en un sistema *cerrado*, el sistema vascular linfático es un sistema *abierto* en el que no existe ninguna bomba ni circulación de líquido.

El sistema vascular linfático comienza en los tejidos en forma de **capilares linfáticos** de extremos ciegos (fig. 11.27), los cuales actúan sencillamente como zonas drenaje del exceso de líquido extracelular. Los capilares linfáticos vacían su contenido, conocido como ***linfa,*** en los **vasos linfáticos,** que desembocan a su vez en vasos cada vez más grandes hasta que se alcanza uno de los dos **conductos linfáticos.** A partir de cualquiera de estos conductos, la linfa se vierte a la porción venosa del sistema cardiovascular en las uniones de las venas yugulares internas y subclavias.

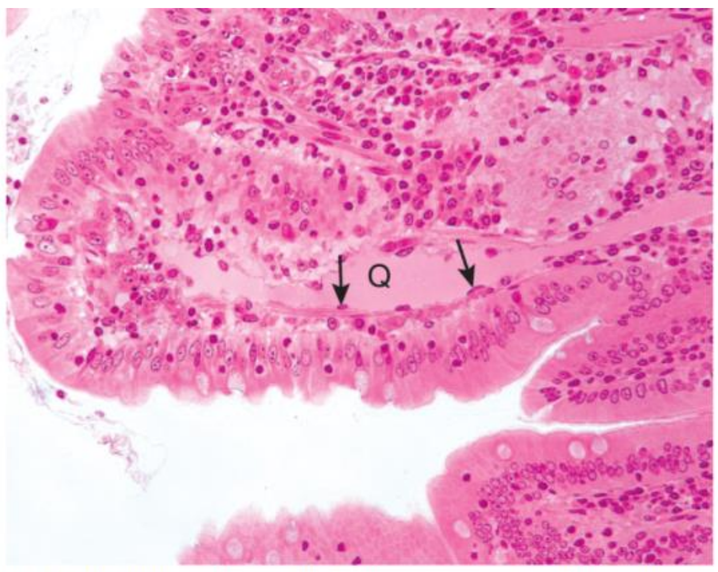


FIG. 11.27 El vaso linfático en el núcleo de la vellosidad del intestino delgado se conoce como *vaso quilífero* (Q). Obsérvese el revestimiento endotelial del vaso quilífero *(flechas)*. Esta micrografía está tomada del duodeno de un mono (×270).

Los **ganglios linfáticos** están interpuestos a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos y la linfa debe pasar a través de ellos para ser filtrada. Los **vasos linfáticos aferentes** drenan la linfa a los ganglios linfáticos, donde es distribuida en canales laberínticos (los senos medulares) revestidos por un endotelio y abundantes macrófagos. Aquí, la linfa se filtra y limpia de partículas. Los linfocitos se añaden a la linfa a medida que sale del ganglio linfático por los **vasos linfáticos eferentes,** llegando finalmente a un conducto linfático. Los ganglios linfáticos se describen en el capítulo 12.

Capilares y vasos linfáticos

Los capilares linfáticos se componen de una sola capa de células endoteliales poco desarrolladas con una lámina basal incompleta.

Los **capilares linfáticos** de extremo ciego y pared delgada se componen de una sola capa de células endoteliales poco desarrolladas, con una lámina basal incompleta (fig. 11.28). Las células endoteliales se superponen entre sí en algunos sitios, pero tienen hendiduras intercelulares amplias que permiten un fácil acceso a la luz del vaso. Estas células no tienen poros y no establecen uniones herméticas entre ellas. Haces de **filamentos de anclaje linfáticos** (de 5-10 nm de diámetro) terminan en la membrana plasmática alejada de la luz del vaso. Se cree que estos filamentos pueden participar en el mantenimiento de la permeabilidad de la luz de estos delicados vasos.

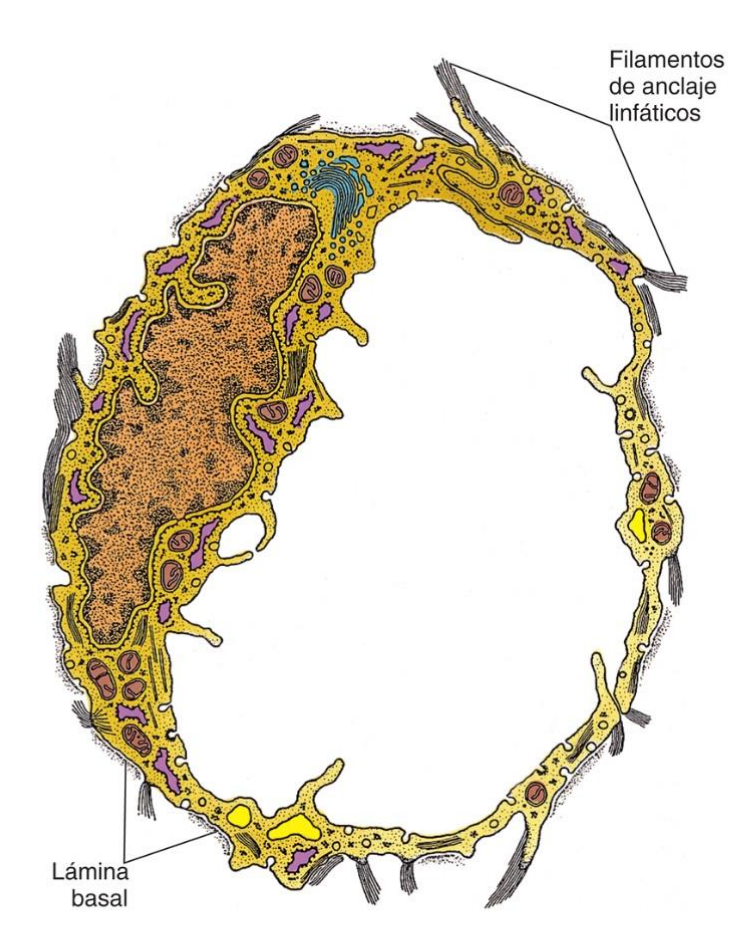


FIG. 11.28 Diagrama de la ultraestructura de un capilar linfático. (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

Los vasos linfáticos pequeños y medianos se caracterizan por tener válvulas muy próximas entre sí. Los vasos linfáticos grandes se parecen estructuralmente a venas pequeñas, exceptuando que sus luces son más grandes y sus paredes más delgadas. Los grandes vasos linfáticos tienen una fina capa de fibras elásticas debajo del endotelio y una pequeña capa de células musculares lisas. Esta capa de músculo liso se recubre con fibras elásticas y de colágeno que se entremezclan con el tejido conjuntivo circundante, al igual que en una túnica adventicia. Aunque algunos histólogos describen túnicas similares a las de los vasos sanguíneos, la mayoría no se ponen de acuerdo, porque no existen límites claros entre las capas y porque las paredes de los vasos linfáticos son muy variadas.

Conductos linfáticos

Los conductos linfáticos son similares a las grandes venas; vacían su contenido en las grandes venas del cuello.

Los **conductos linfáticos,** que son similares en estructura a las grandes venas, son los dos últimos vasos colectores del sistema vascular linfático. El corto **conducto linfático derecho** vacía su contenido en el sistema venoso en la unión de las venas yugular interna derecha y subclavia derecha. El mayor, el **conducto torácico,** vacía su contenido en la unión de las venas yugular interna izquierda y subclavia izquierda. El conducto linfático derecho recoge la linfa del cuadrante superior derecho del cuerpo, mientras que el conducto torácico recoge la linfa del resto del cuerpo.

La túnica íntima de los conductos linfáticos se compone de un endotelio y varias capas de fibras elásticas y de colágeno. En la interfase con la túnica media, una capa densa de fibras elásticas se asemeja a una lámina elástica interna. Ambas capas longitudinales y circulares del músculo liso están presentes en la media. La túnica adventicia contiene células musculares lisas orientadas longitudinalmente y fibras de colágeno que se entremezclan con el tejido conjuntivo circundante. Penetrando las paredes del conducto torácico se encuentran pequeños vasos homólogos de los *vasa vasorum* de las arterias.

Correlaciones clínicas

Las células tumorales malignas (especialmente los carcinomas) se extienden por todo el cuerpo a través de los vasos linfáticos. Cuando las células malignas llegan a un ganglio linfático, se detienen y multiplican, y salen finalmente para metastatizar un sitio secundario. Por tanto, en la extirpación quirúrgica de un crecimiento canceroso, el examen de los ganglios linfáticos y la extirpación de los hinchados ganglios linfáticos del trayecto y de los vasos linfáticos asociados son esenciales en la prevención del crecimiento secundario del tumor.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 11.29 a 11.32.

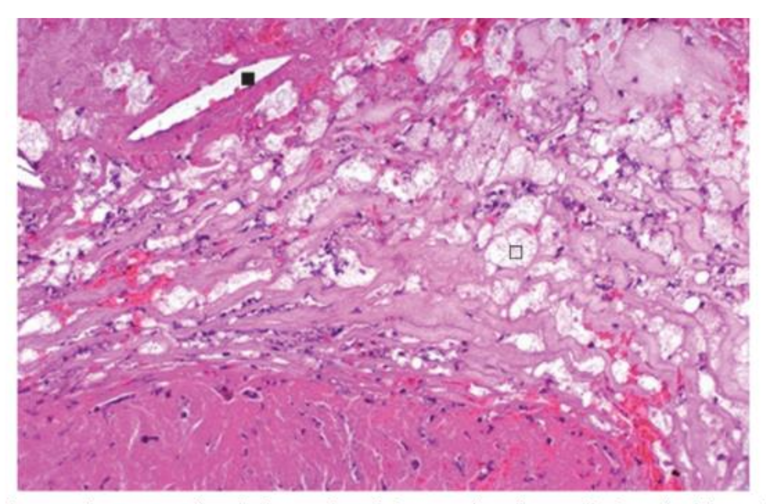


FIG. 11.29 Micrografía de una arteria coronaria con aterosclerosis. Se aprecian células musculares lisas residuales en la túnica media y el ateroma que la recubre. Obsérvese la presencia de depósitos de grasa *(cuadrado vacío)* y cristales de colesterol *(cuadrado negro)*. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:5.)

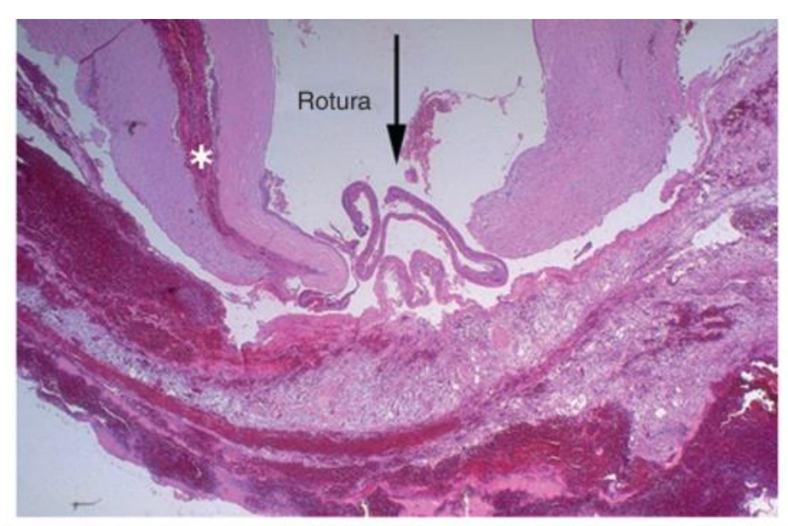


FIG. 11.30 Micrografía de la aorta que muestra una rotura, así como la disección aórtica a lo largo de la túnica media producida por la presión creada por la sangre extravasada *(asterisco)*. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:11.)

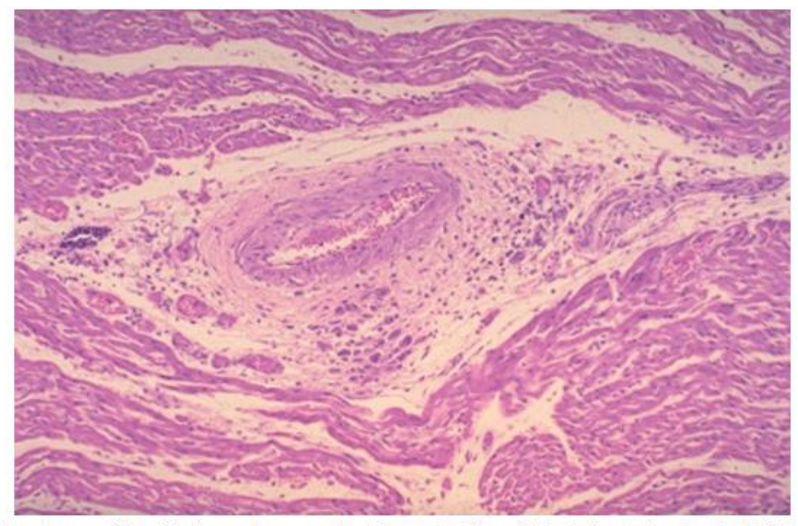


FIG. 11.31 Micrografía de una cardiopatía reumática. Obsérvese la presencia del característico nódulo de Aschoff en la mitad inferior del campo, compuesto en su mayor parte por células inflamatorias mononucleares. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:46.)

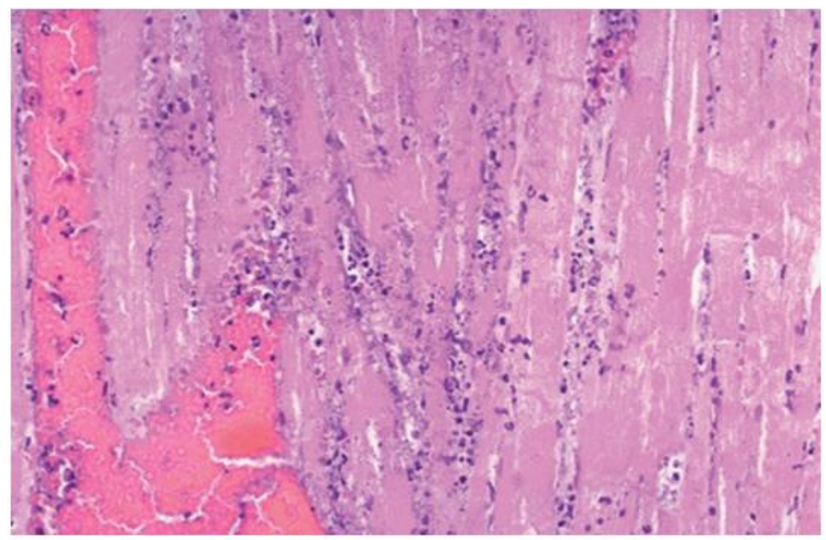


FIG. 11.32 Micrografía de un infarto de miocardio aproximadamente 3-4 días después del daño. Obsérvense las células musculares cardíacas necróticas, así como el infiltrado de células inflamatorias. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:41.)



Instrucciones del laboratorio de histología: sistema circulatorio

Las tres túnicas del vaso sanguíneo

Antes de estudiar los diversos tipos de arterias y venas, es aconsejable comprender las ***tres túnicas*** (tres capas) que componen la pared de un vaso. La mejor manera de observarlas es examinar la imagen microscópica de un corte transversal de una arteria muscular a bajo aumento. Identificar la luz y la túnica íntima muy delgada (compuesta por el endotelio, el tejido conjuntivo subendotelial y la lámina elástica interna) que la reviste. Alejándose de la luz se encuentra la túnica media, la región muscular gruesa de la pared del vaso que incluye la lámina elástica externa. La región más externa de la pared del vaso es la túnica adventicia, compuesta de tejido conjuntivo colagenoso, a través de la cual se ramifican fibras elásticas finas. La túnica adventicia es más gruesa que la íntima, pero más delgada que la túnica media y, en los vasos de mayor calibre, alberga los *vasa vasorum* y las fibras nerviosas (v. fig. 11.5, TI, LEi, TM, LEx). Estas tres túnicas y sus componentes están modificados en los diferentes tipos de arterias y venas, pero el concepto de las tres capas se mantiene constante.

Arterias

Las ***arterias elásticas,*** como la aorta, muestran las tres túnicas. La túnica íntima consta de tres componentes: el revestimiento endotelial, el tejido conjuntivo subendotelial grueso con sus células musculares lisas y sus fibras elásticas, y la poco densa lámina elástica interna (v. fig. 11.3, TI, N, NML, FE, LEi). La túnica media tiene muchas capas de láminas de elastina fenestradas, conocidas como membranas fenestradas, donde es claramente evidente la presencia de hendiduras y fenestraciones. Entre las membranas fenestradas se aprecian los núcleos de numerosas células musculares lisas (v. fig. 11.4, FM, N, *las flechas* indican fenestraciones). La interfase entre las túnicas media y adventicia es claramente evidente. Las membranas fenestradas dominan la túnica media, mientras que la túnica adventicia tiene solamente un número limitado de fibras elásticas delgadas en su tejido conjuntivo colagenoso. Los *vasa vasorum* (sin etiquetar) están presentes en forma de estructura redonda, prácticamente vacía, en la parte inferior derecha, cerca de la interfase de la túnica media y la adventicia (v. fig. 11.2, TM, TA, MF).

Las ***arterias musculares*** tienen un aspecto bastante diferente que el de las arterias elásticas. Su túnica íntima es muy delgada y su lámina elástica interna la separa de la musculosa túnica media. La lámina elástica externa de la túnica media la separa del tejido conjuntivo colagenoso de la túnica adventicia (v. fig. 11.5, TI, LEi, TM, LEx). A medio aumento, la luz de la arteria muscular está revestida de endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y la lámina elástica interna, los tres componentes de la túnica íntima. Las fibras musculares lisas de la túnica media están atravesadas por delgadas fibras elásticas (v. fig. 11.6, L, LEi, TI, N, TM, FE). A gran aumento se aprecia claramente el revestimiento endotelial de la túnica íntima, la lámina elástica interna y el tejido conjuntivo colagenoso intercalado compuesto de tejido conjuntivo subendotelial. Obsérvense las delgadas fibras elásticas y los núcleos de las células musculares lisas (v. fig. 11.7, En, TI, LEi, FE, N). Las delgadas fibras elásticas, los núcleos de las células musculares lisas y la lámina elástica externa de la túnica media están bien representadas en esta micrografía a gran aumento (v. fig. 11.8, FE, N, LEx).

Las ***arteriolas*** tienen menos de 0,1 mm de diámetro y la anchura de sus paredes tiene aproximadamente el diámetro de sus luces. Su túnica media es altamente muscular en comparación con el tamaño del vaso. La luz de una arteriola suele estar vacía de sangre, a diferencia de la luz de su vénula correspondiente (fig. 11.9, A, TM, L, Ve).

Los ***capilares*** son los canales vasculares de menor tamaño, con 8 a 10 µm de diámetro. Están presentes en la mayor parte del cuerpo, pero se aprecian mejor en cortes longitudinales del cerebelo. Obsérvese que los capilares son simples tubos de células endoteliales y sus núcleos sobresalen a la luz, la cual puede alojar o no células sanguíneas (v. fig. 11.12, Ca, *flecha*, L, E).

Venas

Las ***vénulas*** son más grandes que sus arteriolas correspondientes y la luz suele contener células sanguíneas. La túnica media tiene menor grosor y una túnica adventicia relativamente gruesa (v. fig. 11.9, Ve, L, E, TM).

Las ***venas de tamaño mediano*** tienen una pared mucho más delgada que sus correspondientes arterias musculares y la túnica media es relativamente más delgada, albergando unas pocas células musculares lisas (v. fig. 11.21, PV, TMV, TAV).

Las ***venas grandes,*** como la vena cava humana, también tienen las tres túnicas, con una túnica íntima más delgada cuyas células endoteliales revisten la luz, la delgada túnica media y una gruesa túnica adventicia (v. fig. 11.22, TI, En, L, TM, TA). Una imagen a medio aumento de la vena cava humana muestra la delgada túnica íntima que reviste la luz del vaso. La túnica media aloja unas pocas células musculares lisas dispuestas circularmente y algunas fibras elásticas incrustadas en un tejido conjuntivo colagenoso. La más gruesa de las tres túnicas es la adventicia, con sus haces de fibras de colágeno más externos dispuestos en espiral, el gran número de células musculares lisas dispuestas longitudinalmente y divididas en fascículos por gruesas vainas de fibras de colágeno. Aunque no se muestra, se dice que la túnica adventicia está compuesta de tres capas concéntricas (v. fig. 11.23, TI, L, TM, FE, FC, TA).

Corazón

El ***corazón*** es un vaso sanguíneo grueso modificado, compuesto por tres capas que, desde la luz hacia el exterior, son el endocardio, el miocardio y la capa visceral del epicardio. El endocardio consta de un endotelio que reviste los ventrículos y las aurículas del corazón. Situado más profundamente al endocardio se localiza la capa subendocárdica de tejido conjuntivo laxo que alberga pequeños vasos sanguíneos, fibras nerviosas y fibras de Purkinje, cuyas ramas más pequeñas atraviesan el miocardio, la capa gruesa del corazón compuesta fundamentalmente de células musculares cardíacas. Las fibras de Purkinje y sus ramas son células musculares cardíacas modificadas con un núcleo en localización central entre las células musculares cardíacas del miocardio, las cuales están rodeadas de una escasa cantidad de tejido conjuntivo (v. fig. 11.25, FP, N, MC, TC).

Vasos linfáticos

El mejor lugar para ver los vasos linfáticos es la cápsula de los ganglios linfáticos, la cual se describe en el capítulo 12, y en los sinusoides linfáticos. Los capilares linfáticos son vasos de extremos ciegos compuestos de una sola capa de células endoteliales con una lámina basal incompleta. El mejor sitio para verlos es en el centro de las vellosidades del intestino delgado, donde se conocen como vasos quilíferos. El endotelio que reviste su luz está compuesto de células sumamente delgadas. La luz no contiene células sanguíneas (v. fig. 11.27, Q, *flechas*).

Preguntas de revisión

1. Las membranas fenestradas se localizan en:

   a. la túnica adventicia
   b. la túnica íntima
   c. las arterias musculares
   d. las arterias de conducción
   e. las arteriolas

2. Los cuerpos de Weibel-Palade de los vasos sanguíneos:

   a. se localizan en las células musculares lisas de la túnica media
   b. se localizan en los fibroblastos de la túnica media
   c. contienen el factor von Willebrand
   d. contienen el factor relajante endotelial (NO)
   e. contienen protrombina

3. La tetralogía de Fallot es una malformación congénita que no incluye:

   a. un defecto del tabique ventricular
   b. hipertrofia de la aurícula derecha
   c. estenosis pulmonar
   d. acabalgamiento de la aorta
   e. hipertrofia del ventrículo derecho

4. Las venas varicosas:

   a. están causadas por un aumento del tono muscular
   b. se deben a hipermovilidad valvular
   c. se deben a un aumento en la musculación de la pared del vaso
   d. están presentes en la región anal en forma de hemorroides
   e. son venas contraídas presentes normalmente en las extremidades superiores

5. Los capilares son vasos delgados cuyo lumen es suficientemente amplio para permitir el paso a través de eritrocitos. Los capilares con fenestraciones:

   a. son capilares continuos
   b. son capilares sinusoidales
   c. en el glomérulo carecen de diafragma sobre sus fenestraciones
   d. se localizan en el sistema nervioso central
   e. se localizan en el músculo esquelético

6. Las vénulas endoteliales altas se localizan en la:

a. médula de los ganglios linfáticos
b. corteza de los ganglios linfáticos
c. paracorteza de los ganglios linfáticos
d. pulpa roja del bazo
e. pulpa blanca del bazo

7. Un pediatra examina a un niño y le diagnostica fiebre reumática, este informa a los padres de que una posible consecuencia de la enfermedad es:

a. infarto de miocardio
b. oclusión del seno coronario
c. agujero oval permeable
d. cicatriz de la válvula mitral
e. defecto septal ventricular

8. Las fibras de Purkinje:

a. están presentes en el cerebelo
b. inician el latido cardíaco
c. muestran continuidad con el nódulo auriculoventricular
d. muestran continuidad con el nódulo sinoauricular
e. muestran continuidad con el haz auriculoventricular

9. Las mujeres jóvenes que han tenido varios abortos espontáneos durante sus años de adolescencia pueden tener anticuerpos anticardiolipina. Dichas mujeres pueden tener:

a. trombosis en las venas renales
b. infartos de miocardio en la adolescencia
c. miocardiopatía
d. insuficiencia valvular
e. rabdomiosarcoma

10. La elefantiasis es una enfermedad que afecta a:

a. capilares
b. arterias
c. vasos linfáticos
d. vénulas
e. venas

Respuestas

1. D. Las membranas fenestradas son vainas elásticas localizadas en la túnica media de las arterias elásticas (de conducción) como la aorta. En las arterias musculares (arterias de distribución), la túnica adventicia aloja un tejido conjuntivo fibroelástico, así como los *vasa vasorum*, los cuales no se distinguen bien. La túnica íntima de las arterias musculares alberga la lámina elástica interna bien desarrollada. Las capas musculares lisas de las arteriolas están bien visibles respecto al tamaño de estos vasos.
2. C. Los cuerpos de Weibel-Palade son inclusiones rodeadas de membrana de las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Estos gránulos largos y estrechos contienen factor von Willebrand, una glicoproteína que facilita la coagulación de la sangre al fomentar la adhesión de las plaquetas.
3. B. La hipertrofia de la aurícula derecha no es una condición asociada a la tetralogía de Fallot. Este cuadro permite que se mezcle sangre oxigenada con sangre no oxigenada, generando en cierto modo un cuadro cianótico y pérdida de energía en la persona afectada.
4. D. Las hemorroides son venas varicosas de la región anal. Hay hemorroides internas y externas según su localización con respecto al esfínter anal externo. Suelen deberse a una disminución del tono muscular y a incompetencia valvular, así como a degeneración de la pared del vaso. Las venas varicosas están dilatadas.
5. C. Los capilares fenestrados siempre tienen un diafragma delgado sobre sus fenestraciones, salvo en el glomérulo renal. Hay tres tipos de capilares: fenestrados, continuos y sinusoidales. Tanto el músculo esquelético como el sistema nervioso central poseen capilares continuos.
6. C. Las vénulas endoteliales altas están revestidas por un epitelio cúbico simple en lugar del plano simple. Es una región en la que los linfocitos abandonan preferentemente el torrente sanguíneo para atravesar la paracorteza de los ganglios linfáticos y la zona marginal del bazo.
7. D. La fiebre reumática en los niños puede progresar hacia una valvulopatía reumática como consecuencia de la cicatrización de las válvulas cardíacas. Las válvulas afectadas con más frecuencia son la mitral y la aórtica. No se produce infarto de miocardio ni oclusión del seno coronario por la fiebre reumática. El agujero oval permeable y los defectos septales ventriculares son anomalías del desarrollo y no consecuencia de la fiebre reumática.
8. E. Las fibras de Purkinje son la continuación terminal del haz auriculoventricular. Las células de Purkinje, no las fibras de Purkinje, están presentes en el cerebelo. El latido cardíaco se inicia en el nódulo sinoauricular y envía información a los músculos auriculares, así como al nódulo auriculoventricular. El haz auriculoventricular (haz de His) se origina a partir del nódulo auriculoventricular; se bifurca para formar las fibras de Purkinje, las cuales transmiten los impulsos a las células musculares cardíacas localizadas en el vértice del corazón.

9. A. Las mujeres jóvenes que han sufrido varios abortos espontáneos pueden formar anticuerpos contra sus moléculas de cardiolipina; como consecuencia, forman trombosis, incluso en las venas renales o hepáticas. Como consecuencia de los anticuerpos, no padecen infartos de miocardio. Las personas que tienen una incapacidad hereditaria para formar la enzima tafazina son incapaces de sintetizar cardiolipinas, por lo que sus mitocondrias no pueden sintetizar una cantidad adecuada de ATP. Muchos de estos pacientes padecen miocardiopatías. Sus válvulas cardíacas son normales. El rabdomiosarcoma es un cáncer del músculo esquelético.
10. C. La elefantiasis es una interrupción de los vasos linfáticos por el parásito *Brugia timori* y otros parásitos filariales (aunque hay casos de elefantiasis en las que no están implicados estos parásitos). Las filarias no afectan a los capilares, las arterias, las vénulas y las venas.

12: Sistema linfoide (inmunitario)

El sistema linfoide es el responsable de la defensa inmunitaria del organismo. Algunos de los órganos que lo componen (**médula ósea, ganglios linfáticos, timo** y **bazo**) están rodeados de cápsulas de tejido conjuntivo, mientras que otros componentes, miembros del **sistema linfoide difuso,** no están encapsulados. Las células del sistema linfoide protegen el cuerpo frente a macromoléculas extrañas, virus, bacterias y otros microorganismos invasores, y destruyen las propias células alteradas por virus.

Existen dos categorías de órganos linfoides: primarios y secundarios. Los **órganos linfoides primarios** (médula ósea y timo) participan en el desarrollo de linfocitos inmunocompetentes. Los **órganos linfoides secundarios** (ganglios linfáticos, bazo, amígdalas y tejido linfoide difuso) actúan atrapando antígenos y proporcionando espacios para que las células presentadoras de antígenos (APC, *antigen-presenting cells*) y los linfocitos inmunocompetentes interaccionen, y donde pueden desencadenar una respuesta inmunitaria para eliminar el ataque antigénico.

Generalidades del sistema inmunitario

El sistema inmunitario tiene dos componentes: el sistema inmunitario innato y el sistema inmunitario adaptativo.

La primera línea de defensa frente a patógenos invasores es una barrera física, la piel y las mucosas, que son estructuras que recubren completamente y revisten las superficies externa e interna del cuerpo. Las brechas de la piel y las mucosas, que permiten a las sustancias extrañas intentar penetrar o realmente atravesar la barrera intacta, activan los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, que constituyen respectivamente la segunda y la tercera línea de defensa.

La complejidad del sistema inmunitario impide que pueda tratarse este tema por completo en este texto. Con el objetivo de facilitar la lectura al estudiante, determinadas informaciones se repetirán en varios apartados del capítulo para evitar la necesidad de referencias cruzadas.

El **sistema inmunitario innato** (sistema inmunitario natural) es inespecífico y está compuesto de: 1) un sistema de macromoléculas transportadas por la sangre (C1 a C9) conocido como ***complemento;*** 2) anticuerpos naturales (polirreactivos) presentes en el torrente sanguíneo; 3) **receptores de tipo Toll** (**TLR,** *Toll-like receptors*), una familia de proteínas integrales localizadas en la membrana plasmática y en la de los endosomas (y el RER); 4) grupos de células conocidas como ***macrófagos*** y ***neutrófilos,*** que fagocitan los invasores, y 5) otro grupo de células, los **linfocitos citolíticos naturales** (**NK,** *natural killer*) que destruyen las células tumorales o las infectadas por virus, bacterias y parásitos.

El **sistema inmunitario adaptativo (sistema inmunitario adquirido)** es responsable de liquidar los ataques procedentes de invasores *específicos*. Mientras que un macrófago puede fagocitar la mayoría de las bacterias, el sistema inmunitario adaptativo no solo reacciona frente a un componente antigénico específico de un microorganismo patógeno, sino que su capacidad para reaccionar frente a ese componente en particular mejora con las confrontaciones subsiguientes.

Aunque los dos sistemas difieren en su respuesta, están íntimamente relacionados entre sí y cada uno afecta a la actividad del otro.

Sistema inmunitario innato

El sistema inmunitario innato responde rápidamente, no tiene memoria inmunitaria y depende del complemento y de los TLR para iniciar las respuestas inflamatorias o inmunitarias.

Aunque el **sistema inmunitario innato** es mucho más antiguo que el sistema inmunitario adaptativo, responde con rapidez (habitualmente en unas horas) a una invasión antigénica, lo hace inespecíficamente y no tiene memoria inmunológica. Los elementos esenciales del sistema inmunitario innato son el complemento, los péptidos antimicrobianos, las citocinas, los macrófagos, los neutrófilos, los linfocitos NK y los TLR. (La tabla 12.1 muestra los acrónimos y abreviaturas usados en este capítulo.)

Tabla 12.1

Acrónimos y abreviaturas

Acrónimo/abreviatura	Significado del acrónimo/abreviatura
APC	Célula presentadora de antígeno
BALT	Tejido linfoide asociado al bronquio
C3b	Complemento 3b
CCDA	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
CD	Molécula del grupo de diferenciación (seguido de un número arábigo)
Célula M	Célula con micropliegues
CLIP	Proteína invariable asociada a la clase II
CSF	Factor estimulante de colonias
CTL	Linfocito T citotóxico
Fab	Fragmento de un anticuerpo que liga el antígeno
Fc	Fragmento cristalizable (fragmento constante de un anticuerpo)
GALT	Tejido linfoide asociado al intestino
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
HEV	Vénulas de endotelio alto

IFN-γ	Interferón γ
Ig	Inmunoglobulina (seguida de una letra mayúscula: A, D, E, G o M)
Igs	Inmunoglobulinas de superficie
IL	Interleucina (seguida de un número arábigo)
Linfocito B	Linfocito derivado de la bolsa (linfocito derivado de la médula ósea)
Linfocito NK	Linfocito citolítico natural
Linfocito T	Linfocito derivado del timo
Linfocito T_h	Linfocito T cooperador (seguido de un número arábigo)
MAC	Complejo de ataque de la membrana
MALT	Tejido linfoide asociado a las mucosas
MHC-I y MHC-II	Moléculas de las clases I y II del complejo mayor de histocompatibilidad
PALS	Vaina linfática periarterial
Proteína Fas	CD95 (induce la apoptosis)
Sida	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAP	Proteína transportadora (1 y 2)
TCM	Linfocito T de memoria central
TCR	Receptor del linfocito T
TEM	Linfocito T de memoria efector
TLR	Receptores de tipo Toll
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
Vesícula MIIC	Compartimento rico en MHC de clase II
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

El **complemento** es un conjunto de proteínas presentes en la sangre que atacan a los microbios que se encuentran en su camino por el torrente sanguíneo. Cuando las proteínas del complemento precipitan en la superficie de estos microorganismos patógenos invasores, forman el **complejo de ataque de la membrana** (**MAC,** *membrane attack complex*), que daña la membrana celular del microbio. Las células fagocíticas, como los neutrófilos y los macrófagos, del huésped tienen receptores para una porción específica del complemento **(C3b)** y la presencia de C3b en la superficie microbiana facilita la fagocitosis de los microbios.

Los **anticuerpos naturales (polirreactivos)** se forman antes del nacimiento, incluso en ratones libres de gérmenes, desde los linfocitos B innatos que todavía no se han expuesto a antígenos y son capaces de unirse a numerosos antígenos diferentes. Estos anticuerpos son capaces de reconocer y de reaccionar frente a lípidos oxidados en las células que han entrado en apoptosis, así como lípidos de membrana presentes en los microorganismos invasores. A diferencia de los anticuerpos de los sistemas inmunitarios adaptativos, los anticuerpos polirreactivos se unen con una afinidad de unión escasa.

Las células epiteliales sintetizan y liberan **péptidos antimicrobianos,** como las **defensinas.** No solo defienden al organismo frente a bacterias gramnegativas, sino que también son quimiotácticas para las células dendríticas inmaduras y los linfocitos T.

Las **citocinas** son moléculas transmisoras de señales y son secretadas por varias células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo para desencadenar respuestas sobre las células diana. Las citocinas que liberan los linfocitos se conocen como **linfocinas,** conocidas comúnmente como **interleucinas,** mientras que las citocinas que poseen capacidades quimiotácticas se conocen como **quimiocinas.** Las citocinas que estimulan la diferenciación y la actividad mitótica de las células hematopoyéticas se conocen como **factores estimulantes de colonias** (**CSF,** *colony-stimulating factors*), mientras que las citocinas que tienen propiedades antivíricas se denominan **interferones.**

Los **macrófagos** poseen: 1) receptores para las cadenas pesadas (constantes) de los anticuerpos (receptores para el Fc); 2) receptores para el complemento, y 3) receptores que reconocen glúcidos que no suelen estar presentes en la superficie de las células de los vertebrados. Los macrófagos también son APC, ya que son capaces de presentar antígenos a los linfocitos T y B. También liberan CSF y otras muchas moléculas transmisoras de señales que inducen la formación de neutrófilos y su liberación a la sangre.

Los **neutrófilos** abandonan el sistema vascular en la región inflamatoria y entran en el compartimento del tejido conjuntivo repleto de bacterias, donde las fagocitan y destruyen. La muerte de las bacterias se efectúa a través de un sistema dependiente del oxígeno, bien por la formación de peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilo y anión superóxido dentro de los fagolisosomas/endosomas, o bien mediante digestión enzimática, usando proteínas catiónicas, así como la mieloperoxidasa y las lisozimas.

Los **linfocitos NK** son similares a los linfocitos T citotóxicos del sistema inmunitario adaptativo. Sin embargo, a diferencia de los linfocitos T, no tienen que entrar en el timo para convertirse en linfocitos citolíticos maduros. Los linfocitos NK usan marcadores inespecíficos para reconocer a sus células diana y lo hacen de dos formas.

1. Los linfocitos NK poseen receptores Fc que reconocen la cadena pesada del anticuerpo de inmunoglobulina G (IgG) que actúa como señal para matar a la célula diana. Este mecanismo se conoce como ***citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).***
2. La superficie del linfocito NK también dispone proteínas transmembrana conocidas como ***receptores activadores de la citólisis,*** los cuales se unen a ciertos marcadores situados en la superficie de las células nucleadas. Con el fin de controlar este proceso citotóxico, los linfocitos NK poseen además **receptores inhibidores de la citólisis** (**KIP,** *killer inhibitory receptors*) que reconocen las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo o clase I (MHC, *major histocompatibility complex*) localizadas en la membrana plasmática de todas las células. La presencia de moléculas MHC-I activa a los KIP, lo que impide que los linfocitos NK liquiden las células sanas. La falta de moléculas MHC-I en la membrana plasmática o la presencia de moléculas MHC-I defectuosas indica a los linfocitos NK que son células extrañas o células propias modificadas por virus (células diana) que hay que destruir.

La presencia de diversas citocinas, como las interleucinas 12, 15 y 18 (IL-12, IL-15 e IL-18), así como los interferones de tipo I, potencian las actividades citotóxicas de los linfocitos NK transformándolos en **linfocitos NK efectores.** La IL-12 y la IL-15 también inducen a los linfocitos NK a entrar en el ciclo celular, lo que incrementa el número de linfocitos NK efectores.

Los linfocitos NK efectores liberan moléculas de perforina que se unen a la membrana plasmática de las células diana, autoensamblándose hasta formar poros. También liberan granzimas que atraviesan estos poros para entrar en el citoplasma de la célula diana, forzándolas a la apoptosis. Los linfocitos NK efectores también liberan interferón γ (IFN-γ), que activa los macrófagos y los recluta a la zona de la respuesta. Los macrófagos activados destruyen los microorganismos invasores y dan tiempo al sistema inmunitario adaptativo para que controle la infección.

Correlaciones clínicas

Es necesario que haya moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I en las membranas celulares de casi todas las células nucleadas para que los linfocitos T citotóxicos *(CTL, cytotoxic T lymphocytes)* las reconozcan como dianas para su destrucción. No obstante, las células tumorales y las células infectadas por virus suprimen la producción de moléculas del MHC-I con el fin de impedir que sean reconocidas como dianas por los CTL. Esta maniobra evasiva les permite convertirse en dianas de los linfocitos NK, porque no se activarán sus receptores inhibidores de la citotoxicidad. En la superficie de las APC, además de las moléculas del MHC-I, hay moléculas del MHC de clase II.

Los **TLR** son proteínas integrales de membrana muy conservadas presentes en el plasma y en las membranas de los endosomas de los macrófagos y de las células dendríticas del sistema inmunitario innato. Se ha demostrado que los humanos poseen al menos 10 TLR diferentes (tabla 12.2), cada uno con diferentes funciones. Parece ser que los TLR actúan en parejas, de modo que dos TLR forman un único receptor activo. Estos pueden ser los mismos TLR (p. ej., TLR4-TLR4, homodímeros) o diferentes TLR (TLR1-TLR2, heterodímeros). Algunos TLR están presentes en las membranas celulares de modo que tienen *porciones intracelulares* y *extracelulares,* mientras que otros TLR se localizan solo *dentro de la célula* en las membranas de los endosomas y en el retículo endoplasmático rugoso (RER) y carecen de dominios extracelulares.

Tabla 12.2

Receptores de tipo Toll, sus localizaciones y sus posibles funciones

Dominios	Pareja de receptores de tipo Toll	Localizados dentro o en la superficie de la célula	Funciones
Intracelular y extracelular (en la membrana plasmática)	TLR1-TLR2	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, mastocitos	Se une a lipoproteína bacteriana; también se une a ciertas proteínas de los parásitos
	TLR2-TLR2	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, mastocitos	Se une al peptidoglicano de las bacterias
	TLR2-TLR6	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, mastocitos	Se une al ácido lipoteicoico de las paredes de bacterias grampositivas; también se une a cimosano, un polisacárido de origen micótico
	TLR4-TLR4	Monocitos, macrófagos, mastocitos, células que recubren el aparato digestivo	Se une al LPS (sacárido lipoproteínico) de las bacterias gramnegativas
	TLR5-¿?[a]	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, células que recubren el aparato digestivo	Se une a la flagelina de los flagelos bacterianos
Solo intracelular	TLR3-¿?[a]	Células dendríticas y linfocitos B	Se une a ARN vírico bicatenario (ARNbc)
	TLR7-¿?[a]	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B	Se une a ARN vírico monocatenario (ARNmc)
	TLR8-¿?[a]	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos	Se une ARN vírico monocatenario (ARNmc)
	TLR9-¿?[a]	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B	Se une a ADN bacteriano y vírico
	TLR10-¿?[a]	Monocitos, macrófagos, linfocitos B	Desconocido

[a] En la actualidad se desconoce la pareja del TLR.

Las parejas de TLR reconocen a los patógenos por sus específicas repetitivas signaturas moleculares, conocidas como ***patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos*** (**PAMP,** *pathogen-associated molecular patterns*). Los TLR localizados en la membrana plasmática distinguen los PAMP de bacterias, hongos y protozoos, mientras que los TLR intracelulares reconocen PAMP de ácidos nucleicos víricos y de otros microorganismos patógenos capaces de entrar en el citoplasma. Todos los TLR (con la excepción del TLR3) se asocian a la vía del **NF-κB (factor nuclear kappa potenciador de las cadenas ligeras de los linfocitos B activados),** que actúa a través de varias proteínas citosólicas, como MyD88, que induce una cascada intracelular de respuestas específicas de los TLR. Esta secuencia de sucesos no solo produce la liberación de **citocinas** que inducen una inflamación sistémica (las **IL-1**, **IL-12** y **el factor de necrosis tumoral α [TNF-α]**), sino también la activación de los linfocitos B y T con el fin de desencadenar una *respuesta inmunitaria adaptativa* específica.

El **NF-κB** se mantiene en estado inactivo por la **IκB.** Sin embargo, la unión del TLR a sus ligandos activa una cinasa que fosforila la IκB y, a su vez, permite la activación de NF-κB. El NF-κB activado entra en el núcleo donde, conjuntamente con un factor coactivador, inducen la transcripción de un gen diana, generando una reacción inflamatoria, además del inicio de una **respuesta inmunitaria innata,** incluido el reclutamiento de linfocitos NK, generando de este modo una **respuesta inmunitaria adaptativa** (v. apartado siguiente). Por tanto, los TLR tienen la capacidad de modular la respuesta inmunitaria, lo que indica que el sistema inmunitario innato no responde rígidamente de una sola manera ni es estático, sino que es dinámico y capaz de regular por igual las respuestas inflamatoria e inmunitaria.

Correlaciones clínicas

1. La **hipoactividad** de los TLR puede dar lugar a una mayor propensión a sufrir infecciones por microorganismos patógenos, mientras que su **hiperactividad** puede ser responsable de algunas enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico, enfermedades cardiovasculares y la artritis reumatoide.
2. Cantidades elevadas de TLR4 se expresan en ratones a los que se los priva de sueño. Cuando se les inyectan células malignas, los tumores que aparecen en estos animales son de mayor tamaño, más malignos y crecen con mayor rapidez que en los ratones a los que se dejó dormir normalmente. Además, en lugar de eliminar las células tumorales, los macrófagos reclutados en la zona del tumor de los animales privados de sueño estimularon la formación de vasos sanguíneos, lo que potenció el crecimiento tumoral.

Sistema inmunitario adaptativo

El sistema inmunitario adaptativo responde con mayor lentitud que el sistema inmunitario innato, tiene memoria inmunitaria y depende de los linfocitos B y T para desencadenar una respuesta inmunitaria.

La **respuesta inmunitaria adaptativa** tiene cuatro propiedades: **especificidad, diversidad, memoria** y **reconocimiento de lo propio y de lo extraño,** es decir, la capacidad de distinguir entre estructuras que pertenecen al organismo, **propias,** de las que no lo son, **extrañas.** Otras características del sistema inmunitario adaptativo son la **expansión clonal,** es decir, la capacidad de aumentar el número de células que pueden reaccionar a una nueva exposición antigénica, y la **contracción** y **homeostasis,** la capacidad del sistema inmunitario de responder de forma simultánea a múltiples exposiciones antigénicas.

Los **linfocitos T,** los **linfocitos B** y los macrófagos especializados conocidos como **células presentadoras del antígeno (APC),** no solo participan en la respuesta inmunitaria (adaptativa), sino que también se comunican con miembros del sistema inmunitario innato. Se comunican liberando moléculas señalizadoras **(citocinas)** en respuesta a los encuentros con sustancias extrañas llamadas **antígenos** (generadores de anticuerpos) y por la presencia de marcadores sobre sus membranas celulares, como grupos de moléculas de diferenciación (moléculas CD), receptores del linfocito T (TCR, *T cell receptors*) e inmunoglobulinas (Ig) de superficie.

El reconocimiento de un sustrato como extraño por el sistema inmunitario estimula una compleja secuencia de reacciones que da lugar a la producción de **inmunoglobulinas** (también conocidas como **anticuerpos**), las cuales se unen al antígeno, o a la inducción de un **grupo de células** especializadas en la lisis de células extrañas, microorganismos patógenos invasores o en células propias alteradas (p. ej., células tumorales). La respuesta inmunitaria que depende de la formación de anticuerpos se llama **respuesta inmunitaria humoral,** una función de los linfocitos B, mientras que la respuesta citotóxica se denomina **respuesta inmunitaria celular,** una función de los linfocitos T.

Las células que constituyen los componentes funcionales de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo (linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y su subcategoría, las APC) se forman en la médula ósea. Los linfocitos B se hacen inmunocompetentes en la médula ósea, mientras que los linfocitos T lo hacen en el timo. Por tanto, la médula ósea y el timo se denominan **órganos linfoides primarios (centrales).** Después de hacerse inmunocompetentes en la médula ósea o en el timo, los linfocitos migran a los **órganos linfoides secundarios (periféricos),** como tejido linfoide difuso (tejido linfoide asociado a las mucosas [MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*]), los ganglios linfáticos, el bazo y las amígdalas, donde entran en contacto con los antígenos.

Inmunógenos y antígenos

Los inmunógenos son moléculas que siempre desencadenan una respuesta inmunitaria; los antígenos son moléculas a las que se unen los anticuerpos, pero no desencadenan necesariamente una respuesta inmunitaria.

Una molécula o estructura extraña que puede desencadenar una respuesta inmunitaria se denomina **inmunógeno;** un **antígeno** es una molécula que puede reaccionar con un anticuerpo independientemente de su capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria. Aunque no todos los antígenos son inmunógenos, en este libro los dos términos se consideran sinónimos, pero solo emplearemos el término *antígeno.*

La región del antígeno que reacciona con un **anticuerpo,** o **TCR,** se conoce como su **epítopo,** o determinante antigénico. Cada epítopo es una pequeña porción de la molécula del antígeno y consta solo de 8-12 o 15-22 aminoácidos hidrófilos o azúcares que son accesibles al sistema inmunitario. Los grandes invasores, como las bacterias, contienen varios epítopos, cada uno capaz de unirse a diferentes anticuerpos. Aunque el término no se usa con frecuencia, hay que decir que la porción de un anticuerpo que tiene afinidad por los epítopos se denomina **parátopo.**

Correlaciones clínicas

La complejidad de una sustancia extraña también es importante para determinar su antigenicidad. Por ello, las grandes moléculas poliméricas que tienen composiciones químicas relativamente simples, como ciertos plásticos artificiales, tienen una mínima inmunogenicidad. Por lo tanto, estas sustancias se usan en la fabricación de implantes artificiales (p. ej., prótesis de cadera).

Selección y expansión clonal

Durante el desarrollo embrionario se forma un número muy elevado de grupos (clones) de linfocitos; cada clon puede reconocer un antígeno extraño específico (epítopo).

El sistema inmunitario puede reconocer y combatir un enorme número de antígenos distintos porque durante el desarrollo embrionario se forma un ingente cantidad ($\sim 10^{15}$) de **clones** de linfocitos gracias al reordenamiento de unos 400 genes que codifican las inmunoglobulinas y los TCR. Todas las células de un clon en particular tienen idénticos marcadores de superficie y pueden reaccionar frente a un antígeno específico, aunque no se hayan visto expuestas a ese antígeno. Las proteínas de la superficie que capacitan a los linfocitos para interaccionar con los antígenos son los **anticuerpos unidos a la membrana** (**receptores del linfocito B** o **inmunoglobulinas de superficie [Igs]**) en el caso de los linfocitos B y el **TCR** en el caso de los linfocitos T. Aunque las estructuras moleculares de los anticuerpos y de los TCR difieren, ambos tienen una función equivalente en lo que se refiere a su capacidad para reconocer e interactuar con epítopos específicos.

La primera vez que un organismo se encuentra con un antígeno, la respuesta inmunitaria adaptativa es lenta y no muy fuerte; esta respuesta se denomina **respuesta inmunitaria primaria.** Las exposiciones posteriores al mismo antígeno desencadenan una **respuesta inmunitaria secundaria (respuesta anamnésica),** que comienza rápidamente y es mucho más intensa que la respuesta primaria. La mayor potencia de la reacción secundaria se debe al proceso de **memoria inmunitaria,** que es inherente al sistema inmunitario adaptativo. Se dice que tanto los linfocitos B como los T son **linfocitos vírgenes** antes de exponerse a los antígenos. Después de que un linfocito virgen entra en contacto con un antígeno, prolifera hasta formar linfocitos activados y de memoria.

Los **linfocitos activados,** también conocidos como **linfocitos efectores,** son responsables de llevar a cabo la respuesta inmunitaria. Los linfocitos efectores derivados de los linfocitos B se llaman **células plasmáticas,** que producen y liberan anticuerpos. Los linfocitos efectores derivados de los linfocitos T secretan citocinas o destruyen células extrañas o células propias alteradas.

Los **linfocitos de memoria,** como los linfocitos vírgenes, expresan receptores del linfocito B (Igs) o TCR, que pueden interactuar con antígenos específicos. Los linfocitos de memoria no participan directamente en la respuesta inmunitaria en la que estos son generados. Sin embargo, estas células viven durante meses o años y muestran una afinidad mucho mayor por los antígenos que los linfocitos vírgenes. Además, la formación de linfocitos de memoria después de la primera exposición a un antígeno aumenta el tamaño del clon original, un proceso llamado **expansión clonal.** Debido a la presencia de una población expandida de linfocitos de memoria con una mayor afinidad por el antígeno, la exposición posterior al mismo antígeno induce una respuesta inmunitaria secundaria.

Tolerancia inmunitaria

Las macromoléculas propias no son reconocidas como antígenos y, por tanto, no desencadenan ninguna respuesta inmunitaria.

El sistema inmunitario puede reconocer macromoléculas que pertenecen a lo propio y no desencadenar una respuesta inmunitaria frente a ellas **(tolerancia inmunitaria).** El mecanismo de tolerancia inmunitaria depende de la lisis o incapacidad de las células que reaccionarían frente a ellas mismas. Durante el desarrollo embrionario, si un linfocito se encuentra con la sustancia contra la que está designado que reaccione, la célula muere **(eliminación clonal),** de modo que ese clon particular no se forma, o queda incapacitada **(anergia clonal)** y no puede desencadenar ninguna respuesta inmunitaria, incluso aunque esté presente.

Correlaciones clínicas

Las enfermedades autoinmunitarias consisten en una mala función del sistema inmunitario que da lugar a una pérdida de la tolerancia inmunitaria. Un ejemplo es la enfermedad de Graves, en la que se perciben como antígenos los receptores para la tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone)* situados en las células foliculares de la glándula tiroides. Los anticuerpos formados contra los receptores para la TSH se unen a ellos y estimulan las células para que liberen una cantidad excesiva de hormona tiroidea. Los pacientes con enfermedad de Graves tienen una glándula tiroides de mayor tamaño y exoftalmos (protrusión ocular).

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son anticuerpos (también conocidos como gammaglobulinas) que sintetizan las células plasmáticas; una inmunoglobulina típica tiene una pareja de cadenas pesadas y otra de cadenas ligeras, unidas entre sí por enlaces disulfuro.

Las **inmunoglobulinas (anticuerpos, gammaglobulinas)** son glicoproteínas que inactivan los antígenos (incluidos los virus) y desencadenan una respuesta extracelular contra los microorganismos invasores. La respuesta puede ser la fagocitosis en los espacios del tejido conjuntivo por los macrófagos (o los neutrófilos) o la activación del **sistema del complemento** en la sangre.

Correlaciones clínicas

El sistema del complemento está compuesto por 20 proteínas plasmáticas que se ensamblan en una secuencia específica y se sitúan sobre la superficie de los microorganismos invasores para formar un **complejo de ataque de la membrana** que lisa la célula extraña. El componente clave del sistema del complemento es la proteína C3. La deficiencia en la proteína C3 predispone a una persona a infecciones bacterianas recurrentes.

Las células plasmáticas fabrican grandes cantidades de inmunoglobulinas y las liberan a la linfa o a la sangre. Hay cinco clases de anticuerpos (IgA, IgD, IgE, IgG e IgM). Los miembros de las diversas clases de anticuerpos comparten ciertas características y, debido a que la inmunoglobulina G (IgG) es el anticuerpo típico, la describiremos como modelo de todas ellas (tabla 12.3). La IgG es una molécula en forma de Y, compuesta por dos polipéptidos largos idénticos de 55 a 70 kDa denominados **cadenas pesadas** y otros dos polipéptidos cortos de 25 kDa idénticos, las **cadenas ligeras.** Las cuatro cadenas están unidas entre sí por varios enlaces disulfuro y enlaces no covalentes de tal forma que el tallo de la Y está compuesto únicamente por las cadenas pesadas y los brazos divergentes, por las cadenas ligeras y pesadas (fig. 12.1).

Tabla 12.3

Propiedades de las inmunoglobulinas humanas

Clase	Citocinas[a]	N.° de unidades[b]	Ig en sangre (%)	Atraviesa la placenta	Se une a células	Características biológicas
IgA	TGF-β	1 o 2	10-15	No	Temporalmente a células epiteliales durante la secreción	También conocida como *anticuerpo secretor,* porque se secreta en las lágrimas, la saliva, la luz del intestino y la cavidad nasal como dímeros; las unidades individuales del dímero se mantienen unidas gracias a la proteína J fabricada por las células plasmáticas y son protegidas de la degradación enzimática por un componente secretor producido por la célula epitelial; combate antígenos y microorganismos en la luz del intestino, la cavidad nasal, la vagina y el saco conjuntival; se secreta en la leche, de este modo protege al recién nacido con inmunidad pasiva; forma monomérica en el torrente sanguíneo; ayuda a los eosinófilos a reconocer y matar parásitos
IgD		1	<1	No	Membrana plasmática del linfocito B	Inmunoglobulina de superficie; ayuda a los linfocitos B a reconocer antígenos frente a los que son específicos; funciones en la activación de los linfocitos B tras exposición al antígeno para diferenciarse en células plasmáticas
IgE	IL-4, IL-5	1	<1	No	Mastocitos y basófilos	Anticuerpo reagínico; cuando los antígenos entrecruzan varios anticuerpos unidos a la membrana, la IgE facilita la desgranulación de los basófilos y los mastocitos, con la consiguiente liberación de sustancias farmacológicas, como la heparina, la histamina, factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos, y leucotrienos; desencadena reacciones de hipersensibilidad inmediata; ayuda a los eosinófilos a reconocer y matar parásitos
IgG	IFN-γ, IL-4, IL-6	1	80	Sí	Macrófagos y neutrófilos	Atraviesa la placenta y de este modo protege a los fetos con inmunidad pasiva; secretada en la leche y así protege a los recién nacidos con inmunidad pasiva; fija la cascada del complemento; funciona como opsonina, es decir, al cubrir microorganismos facilita su fagocitosis por los macrófagos y los neutrófilos, células que poseen receptores para el Fc de estos anticuerpos; además, participa en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos al activar los linfocitos NK; producida en gran cantidad durante las respuestas inmunitarias secundarias
IgM		1 o 5	5-10	No	Linfocitos B (en forma monomérica)	La forma pentamérica se mantiene mediante uniones de la proteína J, que liga las regiones Fc de cada unidad; activa la cascada del sistema del complemento; es el primer isotipo formado en la respuesta inmunitaria primaria

Fc, fragmento cristalizable; *IFN,* interferón; *Ig,* inmunoglobulina; *IL,* interleucina; *NK,* citolítico natural; *TGF,* factor de crecimiento tumoral.

[a] Citocinas responsables del cambio a este isotipo.

[b] Una unidad es una sola inmunoglobulina compuesta de dos cadenas pesadas y dos ligeras; de este modo, la IgA existe como monómero y como dímero.

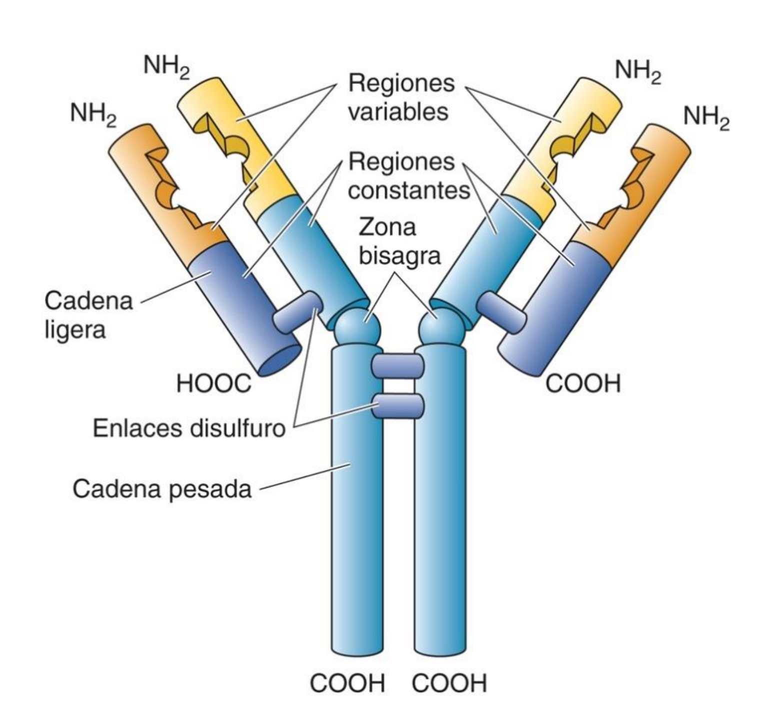


FIG. 12.1 Diagrama esquemático de un anticuerpo en el que se indican sus regiones.

La región situada cerca de los enlaces disulfuro entre las dos cadenas pesadas, la **región bisagra,** es flexible y permite a los brazos aproximarse o alejarse entre sí. Las regiones distales de las puntas de los brazos (los cuatro segmentos aminoterminales) son responsables de la unión al epítopo; por ello cada molécula de anticuerpo puede unirse a dos epítopos *idénticos.*

La enzima papaína escinde la molécula de anticuerpo por sus regiones bisagra (v. fig. 12.1) y forma tres fragmentos: un **fragmento Fc,** que contiene el tallo de la Y y partes iguales de las dos cadenas pesadas, y dos **fragmentos Fab,** cada uno compuesto por la parte restante de una cadena pesada y por toda la cadena ligera. Los fragmentos Fc cristalizan fácilmente (de ahí la designación *c*), mientras que el fragmento Fab es la región del anticuerpo que se une al antígeno (de ahí la designación *ab,* por *antibody*).

La secuencia de aminoácidos del fragmento Fc es en su mayor parte constante para cada clase de inmunoglobulina; por ello, el tallo de un anticuerpo tiene la capacidad de unirse a los receptores para el Fc de muchas células diferentes. La secuencia de aminoácidos de la región Fab es variable. Las variaciones de la secuencia de aminoácidos son las que determinan la **especificidad** de la molécula de anticuerpo frente a su particular antígeno.

Cada anticuerpo es específico frente a un epítopo particular. De este modo, las regiones Fab de todos los anticuerpos frente a ese epítopo son idénticas. Se cree que hay 10^6 a 10^9 tipos diferentes de anticuerpos en una persona, cada uno específico frente a un antígeno particular. Cada tipo de anticuerpo lo fabrican los miembros del mismo **clon.** De esta forma, hay 10^6 a 10^9 clones cuyos miembros distinguen y reaccionan frente a un epítopo en particular (o frente a un número pequeño de epítopos muy similares).

Como se señaló anteriormente, los linfocitos B producen pequeñas cantidades de inmunoglobulinas que se insertan en su plasmalema y se las conoce como **Igs (inmunoglobulinas de superficie)** o **receptores del linfocito B.** Funcionan como moléculas receptoras de antígenos. Son ligeramente diferentes de los anticuerpos, ya que poseen un componente ligado a la membrana compuesto de dos parejas de cadenas transmembrana, **Igβ** e **Igα,** que se unen a las cadenas pesadas de la molécula de anticuerpo de la membrana plasmática.

Clases de inmunoglobulinas

Existen cinco clases (isotipos) de inmunoglobulinas en los seres humanos: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.

Los seres humanos tienen cinco **isotipos** (clases) de inmunoglobulinas: **IgG,** la forma monomérica de inmunoglobulina descrita anteriormente; **IgM,** que se parece a cinco moléculas de IgG unidas entre sí (forma pentamérica de inmunoglobulina); **IgA,** que se parece a dos moléculas de IgG unidas entre sí (forma dimérica de inmunoglobulina); **IgD,** presente en muy baja concentración en la sangre, pero que se encuentra en la superficie del linfocito B en una forma monomérica de inmunoglobulina conocida como IgD de superficie (IgDs), e **IgE,** una forma monomérica de inmunoglobulina presente en la superficie de los basófilos y los mastocitos.

Las clases de inmunoglobulinas también están determinadas por las secuencias de aminoácidos de sus cadenas pesadas. Las diferentes cadenas pesadas se designan con las letras griegas α, δ, γ, ε y μ, y se asocian a la IgA, la IgD, la IgE, la IgG y la IgM, respectivamente. Las características de los cinco isotipos de inmunoglobulinas se detallan en la tabla 12.3.

Células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo

Las células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo son los linfocitos B (y las células plasmáticas), los linfocitos T y las APC (macrófagos y células dendríticas).

Linfocitos B

Los linfocitos B se originan y se hacen inmunocompetentes en la médula ósea; son responsables del sistema inmunitario humoral.

Los **linfocitos B,** también conocidos como ***células B,*** son linfocitos pequeños (v. cap. 10) que se originan y se hacen **inmunocompetentes** en la médula ósea. No obstante, en las aves, en las que se identificaron por primera vez, se hacen inmunocompetentes en un divertículo de la cloaca, conocido como la ***bolsa de Fabricio*** (de ahí la designación de linfocitos «B»). Durante el proceso de adquisición de la inmunocompetencia, cada célula pasa de un estadio de prelinfocito B inmaduro a un **linfocito B de transición,** que produce una serie de cadenas de inmunoglobulinas. Los linfocitos B de transición migran al bazo para ser eliminados o bien para que evolucionen a **linfocitos B maduros.** Cada linfocito B maduro produce de 50.000 a 100.000 inmunoglobulinas **IgM** e **IgD,** insertándolas en su membrana plasmática, de modo que las zonas de unión al epítopo de los anticuerpos miran al espacio extracelular. La región Fc del anticuerpo está inmersa en la bicapa fosfolipídica con la ayuda de dos parejas de proteínas transmembrana, la Igβ y la Igα, cuyos extremos carboxilo están en contacto con ciertos complejos proteínicos intracelulares. Cada miembro de un clon particular de linfocitos B tiene anticuerpos que se unen al mismo epítopo. Cuando la inmunoglobulina de superficie reacciona con su epítopo, la Igβ y la Igα transducen (transmiten) la información al complejo proteínico intracelular con el que están en contacto, lo que inicia una cadena de acontecimientos que conlleva la **activación** del linfocito B concreto.

Tipos de linfocitos B

Hay diferentes tipos de linfocitos B: los linfocitos B-1, los linfocitos B-2, los linfocitos B de memoria, los linfocitos B foliculares del bazo y los linfocitos B de la zona marginal del bazo.

Durante la presentación de los tipos de linfocitos B, hay que mencionar los diferentes tipos de linfocitos T, incluso aunque no se hayan mencionado ni descrito sus funciones. Los linfocitos B se consideran miembros de la población APC, ya que son capaces de formar epítopos complejos con moléculas del MHC de tipo o clase II (MHC-II) y presentarlos a los linfocitos T_H1. Se cree que presentan epítopos solamente durante una respuesta anamnésica y no durante una respuesta inmunitaria primaria. Cuando actúan como APC, no solo sintetizan y secretan IL-12, una citocina que induce a los linfocitos T_H1 a proliferar y activa los linfocitos NK, sino que también se diferencian en células plasmáticas e incrementan la población de linfocitos B de memoria.

- Los **linfocitos B-1** derivan de células madre hematopoyéticas que se desarrollan en el hígado fetal. Surgen pronto en el desarrollo y pueblan las mucosas de los sistemas respiratorio y gastrointestinal, así como el peritoneo. Fabrican IgM que colocan en su propio plasmalema. Tienen una capacidad limitada para producir una diversidad de anticuerpos y responden sobre todo a los glúcidos de los microorganismos más frecuentes sin la necesidad de interaccionar con los linfocitos T. Constituyen alrededor del 50% de los linfocitos B mucosos secretores de IgA, pero no forman linfocitos B-1 de memoria. No poseen moléculas CD40 en sus membranas celulares.
- Los **linfocitos B-2** (que en este texto se denominan simplemente ***linfocitos B***) son los más numerosos de la población de linfocitos B. Poseen las moléculas CD40 en su membrana plasmática con la que contactan y señalizan con los linfocitos T_H2. En respuesta, los linfocitos T_H2 liberan moléculas de señalización que inhiben la entrada de los linfocitos T_H1 en el ciclo celular y estimulan a los linfocitos B a formar células plasmáticas y linfocitos B de memoria. Los linfocitos T_H2 liberan otras citocinas que permiten al linfocito B producir una clase diferente de inmunoglobulina; este proceso se conoce como ***cambio de clase (cambio de isotipo).*** Las citocinas liberadas por los linfocitos T cooperadores dependen del tipo de microorganismos patógenos presentes:

- Durante las invasiones de parásitos, los linfocitos T liberan IL-4 e IL-5; los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas y, tras el cambio de clase, forman IgE para inducir la desgranulación del mastocito sobre la superficie de los parásitos.
- Durante las invasiones bacterianas y víricas, los linfocitos T liberan IFN-γ e IL-6; los linfocitos B generan IgG, que opsonizan las bacterias, fijan el complemento y estimulan a los linfocitos NK para que liquiden a las células alteradas por los virus (CCDA).
- Durante la invasión vírica o bacteriana de las mucosas, los linfocitos T liberan el factor de crecimiento tumoral β (TGF-β, *tumor growth factor-β*) y los linfocitos B generan IgA, que se secretan sobre estas mucosas.

- Los **linfocitos B de memoria** son células de vida larga que no solo aumentan el tamaño del clon específico frente a un antígeno en particular, sino que también reaccionan con mayor rapidez y vigor que los linfocitos que componían el clon original.
- Los **linfocitos B esplénicos** son de dos tipos: linfocitos B foliculares y linfocitos B de la zona marginal.

  - Los **linfocitos B foliculares** son los linfocitos B más abundantes en los folículos primarios y secundarios del bazo. Son células casi maduras y expresan moléculas de IgM, IgD y CD21 en sus membranas celulares. Estas células dependen de los linfocitos T y entran y salen de varios órganos linfoides, donde siempre se localizan en los folículos de linfocitos B. Puesto que migran, se conocen como ***linfocitos B recirculantes.***
  - Los **linfocitos B de la zona marginal** tienen un rango limitado de diversidad de anticuerpos, no dependen de los linfocitos T y se localizan en los senos marginales del bazo. Pueden migrar a los ganglios linfáticos y tienen la capacidad de reaccionar frente a antígenos propios, así como frente a antígenos polisacáridos bacterianos. Presentan moléculas de IgM, CD1, CD9 y CD21 en sus membranas celulares y, durante una exposición al antígeno, se diferencian en células plasmáticas que liberan IgM.

- Las **células plasmáticas** son linfocitos B que se han diferenciado en células formadoras de anticuerpos que no poseen anticuerpo en su superficie. Todos los anticuerpos fabricados por las células plasmáticas que derivan de un solo clon de linfocitos B fabrican los mismos anticuerpos que son específicos frente a un antígeno particular (o frente a antígenos que son muy similares a ese antígeno específico). Puesto que las células plasmáticas liberan los anticuerpos que fabrican en el tejido conjuntivo, desde donde penetran en los vasos sanguíneos y linfáticos, los linfocitos B son responsables de la **respuesta inmunitaria humoral.**

Cuando los linfocitos B vírgenes se activan por primera vez, producen IgM que, cuando se une a la superficie de un microorganismo patógeno invasor, puede activar el sistema del complemento **(fijación del complemento).** Las moléculas IgM también pueden unirse a virus, impidiendo que contacten con la superficie celular, lo que protege a las células de la invasión vírica.

Ciertos antígenos (p. ej., polisacáridos de cápsula microbiana) pueden desencadenar una respuesta inmunitaria humoral sin la intermediación de los linfocitos T. A estos se les conoce como ***antígenos independientes del timo.*** No pueden estimular la formación de linfocitos B de memoria y solo pueden desencadenar la formación de anticuerpos IgM. Sin embargo, la mayoría de los antígenos precisan la participación de un linfocito T intermediario antes de inducir una respuesta inmunitaria humoral (v. apartado «Respuesta inmunitaria humoral»).

Linfocitos T

Los linfocitos T se originan en la médula ósea y migran al timo para hacerse inmunocompetentes; son responsables de la respuesta inmunitaria celular.

Los **linfocitos T (células T)** también se forman en la médula ósea, pero migran a la corteza del timo, donde se hacen inmunocompetentes mediante la expresión de moléculas específicas en sus membranas celulares que les permiten realizar sus funciones. El proceso por el que los linfocitos T se hacen inmunocompetentes se expone más adelante.

Aunque el aspecto microscópico de los linfocitos T es idéntico al de los linfocitos B, existen importantes diferencias entre ellos:

- Los linfocitos T tienen en su superficie TCR en lugar de Igs.
- Aunque los TCR pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, nunca se secretan.
- Los linfocitos T, salvo los linfocitos T NK, responden solo a antígenos proteínicos.
- Para que los linfocitos T respondan a antígenos proteínicos, los epítopos deben presentarse unidos a moléculas del MHC presentes en la superficie de la APC.
- Debido a la limitación del MHC, se dice que los linfocitos T están restringidos por el MHC (v. apartado «Restricción de los MHC y los linfocitos T», más adelante).
- Los linfocitos T solamente realizan sus funciones a corta distancia.

Los linfocitos T expresan **proteínas del grupo de diferenciación** (**moléculas o marcadores CD,** *cluster of differentiation proteins*) en su plasmalema. Estas proteínas accesorias se unen a ligandos específicos situados en las células diana. Aunque se conocen casi 300 moléculas CD, la tabla 12.4 presenta solo las que son necesarias para la descripción más adelante sobre las interacciones celulares en el proceso inmunitario. La porción del **TCR** unida a la membrana se asocia a proteínas de la membrana, **CD3** y **CD4** o **CD8,** lo que forma el **complejo del TCR.** Otras proteínas de la membrana intervienen en la transducción de señales y en el fortalecimiento de la interacción entre el TCR y un epítopo, lo que facilita la activación del linfocito T estimulada por el antígeno.

Tabla 12.4

Selección de marcadores de superficie implicados en el proceso inmunitario

Proteína	Superficie celular	Ligando y célula diana	Función
CD3	Todos los linfocitos T	Ninguno	Transforma la unión del complejo epítopo-MHC en señal intracelular, lo que activa el linfocito T
CD4	Linfocitos T cooperadores	MHC-II en APC	Correceptor para la unión del TCR al complejo epítopo-MHC-II, activación del linfocito T cooperador
CD8	Linfocitos T citotóxicos y linfocitos T reguladores	MHC-I en la mayoría de las células nucleadas	Correceptor para unión del TCR al complejo epítopo-MHC-I; activación del linfocito T citotóxico
CD28	Linfocitos T cooperadores	B7 en APC	Ayuda a la activación de linfocitos T cooperadores
CD40	Linfocitos B	Molécula receptora para CD40 expresada en linfocitos T cooperadores activados	La unión de CD40 a su receptor permite al linfocito T cooperador activar linfocitos B para que proliferen y se conviertan en linfocitos B de memoria y células plasmáticas

APC, célula presentadora de antígeno; *MHC,* complejo mayor de histocompatibilidad; *TCR,* receptor del linfocito T.

De forma similar a las Igs situadas en los linfocitos B, los **TCR** situados en la membrana plasmática de los linfocitos T funcionan como receptores para el antígeno. Las **regiones constantes** del TCR están unidas a la membrana, mientras que las **regiones aminoterminales** variables que contienen los lugares de unión al antígeno se extienden hasta la superficie celular. Hay dos tipos de TCR, dependiendo de la composición de su cadena proteínica: **γ** y **δ,** que tienen los **linfocitos T γ/δ,** y **α** y **β,** que tienen los **linfocitos T α/β.** Hay incluso otra categoría de linfocitos T conocida como **linfocitos T citolíticos naturales.**

- Los **linfocitos T γ/δ** forman una pequeña población de células. La mayoría reside en la mucosa del aparato digestivo, suelen reaccionar frente a la invasión de microbios patógenos y tienen un tiempo de reacción sumamente rápido. Al contrario que sus homólogos α/β, no forman linfocitos T de memoria ni están restringidos por el MHC. Se cree que los linfocitos T γ/δ reconocen antígenos microbianos no proteínicos y que no es necesario que estos antígenos los presenten APC. Aunque estas células se «educan» en la corteza del timo para hacerse inmunocompetentes, pasan allí un tiempo considerablemente menor que las de sus homólogos α/β.
- Los **linfocitos T citolíticos naturales (NK)** pasan muy poco tiempo en el timo y tienen algunos TCR α/β en su superficie, los cuales están diseñados para reconocer antígenos lipídicos unidos a moléculas CD1 (similares a las moléculas MHC-I) presentados por las APC. Por tanto, se dice que los linfocitos T NK están limitados por la CD1 (en lugar del MHC). Los linfocitos T NK secretan IL-4, IL-10 e IFN-γ. Se cree que estas células destruyen bacterias con paredes ricas en lípidos.
- La mayoría de los **linfocitos T** son **α/β;** tienen la capacidad de formar linfocitos T de memoria. Aunque reaccionan con mucha mayor lentitud que sus homólogos γ/δ, son los linfocitos T que con mayor frecuencia responden a las exposiciones antigénicas. La maduración de estas células se describe en el apartado siguiente.

Maduración de los linfocitos T α/β

Dado que los **linfocitos T α/β** pasan un tiempo considerable en el timo, en este texto se presenta solamente su maduración. En el timo, estos linfocitos están expuestos a moléculas de señalización y factores de crecimiento producidos por las células epiteliales reticulares del timo que controlan su desarrollo en linfocitos T inmunocompetentes.

1. Los **linfocitos T progenitores** formados en la médula ósea no son *inmunocompetentes* (es decir, son incapaces de participar en una respuesta inmunitaria). Desde la médula ósea, estas células viajan hasta la médula del timo, donde abandonan la vénula poscapilar a nivel de la unión corticomedular y entran en la corteza tímica, donde reciben el nombre de **timocitos.** Los timocitos migran a la región externa de la corteza. Estos timocitos poseen **receptores Notch-1** en sus superficies. Sin embargo, como no tienen moléculas CD4 ni CD8, se denominan **linfocitos T doble negativos.** El timo posee varios tipos de células reticulares epiteliales (v. apartado «Timo»), algunos de los cuales liberan **moléculas de señalización** que son reconocidos por los receptores Notch-1. *Los linfocitos T doble negativos no expresan moléculas CD3 ni TCR en sus membranas celulares.*
2. Las **moléculas de señalización** activan Notch-1 en la superficie de los linfocitos doble negativos, lo que induce a estas células a sintetizar moléculas CD4 y CD8 e incorporarlas en la membrana plasmática. Como hay moléculas CD4 y CD8 en estas células, ahora se denominan **linfocitos T doble positivos,** los cuales también empiezan a expresar TCR y moléculas CD3 en su superficie. A medida que los linfocitos doble positivos proliferan, sufren una **reordenación génica,** formando un gran número de linfocitos, cada uno de los cuales expresa una *región variable diferente* en sus moléculas de TCR α/β.
3. Varios *complejos epítopo propio-MHC* son presentados a los linfocitos T doble positivos por células reticulares epiteliales de la corteza del timo. Los linfocitos T doble positivos que se unen muy débilmente a péptidos propios presentados por las moléculas del MHC se preservan, mientras que los que establecen un enlace fuerte con ellos se destruyen. Por tanto, esta es una *selección positiva de timocitos,* porque tienen que mostrar solamente un reconocimiento lábil de los complejos epítopo propio-molécula del MHC. Curiosamente, el 90% de los linfocitos T doble negativos mueren en la corteza tímica. La razón por la que estas células mueren es que *solo van a sobrevivir los linfocitos T que reconocen **únicamente** epítopos extraños presentados por moléculas propias del MHC.*
4. Hay dos tipos de moléculas del MHC, MHC-I y MHC-II. Las células reticulares epiteliales presentan *complejos epítopo propio-MHC-I* o *epítopo propio-MHC-II* a los linfocitos T doblemente positivos. Los linfocitos T doble positivos que se exponen a moléculas MHC-I dejan de expresar moléculas CD4 en su superficie, pero continúan expresando moléculas CD8 y pasan a denominarse **linfocitos T CD8 de una sola positividad** (también conocidos como **linfocitos CD8** +). De manera análoga, los linfocitos T doble positivos que se exponen a moléculas MHC-II dejan de expresar moléculas CD8 en su superficie, pero continúan expresando moléculas CD4 y pasan a denominarse **linfocitos T CD4 de una sola positividad** (también conocidos como **linfocitos CD4** +).
5. Los **linfocitos T de una sola positividad (linfocitos T-I)** que no entran en apoptosis son inmunocompetentes; abandonan la corteza tímica para migrar a la médula del timo. Estos linfocitos T-I también poseen moléculas CD45RA en sus membranas celulares.

5. Los **linfocitos T de una sola positividad (linfocitos T-I)** que no entran en apoptosis son inmunocompetentes; abandonan la corteza tímica para migrar a la médula del timo. Estos linfocitos T-I también poseen moléculas CD45RA en sus membranas celulares.
6. Una vez en la médula, las células reticulares epiteliales medulares presentan complejos de **epítopo propio-MHC-II** a estos linfocitos T-I. Los linfocitos T-I que muestran una fuerte respuesta frente a estos complejos también entran en apoptosis para evitar que estas células generen una respuesta autoinmunitaria. Por tanto, es una selección negativa de los timocitos debido a que no reconocen el complejo epítopo-MHC como propio. Pero no se fuerza a la apoptosis a todos estos linfocitos T-I que muestran una fuerte respuesta hacia el complejo epítopo propio-MHC. Por causas desconocidas, algunos de estos linfocitos T-I escapan a la «sentencia de muerte» y se diferencian en **linfocitos T reguladores (linfocitos Treg)** que suprimen una respuesta inmunitaria (v. apartado «Linfocitos T efectores»).
7. Las células reticulares epiteliales de la médula tienen la capacidad de forzar a los linfocitos T-I a entrar en apoptosis, ya que inducirían una respuesta inmunitaria frente a **antígenos específicos de tejido** como la insulina. Las células reticulares epiteliales pueden hacerlo porque liberan el **regulador autoinmunitario** (**AIRE,** *autoimmune regulator*), un factor de transcripción que permite a estos antígenos específicos de tejido de expresarse en el timo y así ser presentados a los linfocitos T.
8. Los linfocitos T-I que sobreviven usan el sistema vascular para abandonar la médula tímica y entrar en varios órganos linfáticos localizados por todo el cuerpo. Después de abandonar la médula tímica se les denomina **linfocitos T vírgenes.**

Correlaciones clínicas

Las mutaciones en el gen *AIRE* son responsables del **síndrome poliendocrino autoinmunitario de tipo 1** que daña varias glándulas endocrinas, además de contrarrestar la función de los linfocitos T T_H17 debido a la intolerancia inmunitaria. Como el timo es incapaz de eliminar (es decir, destruir) linfocitos T-I que desencadenarían una respuesta inmunitaria **frente a antígenos específicos de tejido,** como la insulina, la parathormona, la IL-17 y la IL-22, los pacientes afectados pueden sufrir paratiroidismo autoinmune, hipogonadismo, adrenalitis y candidiasis mucocutánea crónica. La candidiasis del paciente se debe a autoanticuerpos generados frente a la IL-17 y la IL-22, las interleucinas producidas por los linfocitos T T_H17, la defensa fundamental del cuerpo frente a las infecciones micóticas.

Un TCR puede reconocer un epítopo solamente si es un polipéptido (compuesto de aminoácidos) y si el epítopo está unido a una **molécula del MHC** en la membrana plasmática de una APC. Hay dos clases de estas glicoproteínas: las MHC-I y las MHC-II (aunque en los seres humanos se conocen como moléculas HLA de clase I y moléculas HLA de clase II, estos términos se emplean con poca frecuencia [HLA = antígeno leucocitario humano]). La mayoría de las células expresan moléculas MHC-I en sus superficies, mientras que las APC pueden expresar MHC-I y MHC-II en sus plasmalemas. Las moléculas del MHC son únicas para cada individuo (excepto en gemelos idénticos); para activarse, los linfocitos T deben reconocer no solo el epítopo extraño, sino también como propia la molécula del MHC. Si un linfocito T reconoce el epítopo pero no la molécula del MHC, no llega a estimularse. Por ello, se dice que la capacidad de actuar del linfocito T frente a un epítopo está **restringida por el MHC.**

Hay tres tipos de linfocitos T, algunos con dos o más subtipos:

- Linfocitos T vírgenes.
- Linfocitos T de memoria.
- Linfocitos T efectores.

Linfocitos T vírgenes

Los **linfocitos T vírgenes** *(naïve T cells)* poseen moléculas CD45RA en su superficie celular y abandonan el timo programados como linfocitos inmunocompetentes, pero deben convertirse en **linfocitos T activados** para ser capaces de funcionar. Para activarse, *los linfocitos T vírgenes tienen que entrar en contacto con su antígeno específico después de abandonar la médula tímica.* Cuando un linfocito T se activa, sufrirá una división celular y formará linfocitos T de memoria y linfocitos T efectores.

Linfocitos T de memoria

Los linfocitos T de memoria son de dos tipos, linfocitos T de memoria centrales y linfocitos T de memoria efectores. Son responsables de la memoria inmunitaria del sistema inmunitario adaptativo.

Los **linfocitos T de memoria** expresan CD45Ro en su membrana celular; constituyen la memoria inmunitaria del sistema inmunitario adaptativo porque forman un clon cuyos miembros son idénticos y tienen la capacidad de combatir a un antígeno particular. Estos linfocitos de memoria pueden activarse y expresar capacidades efectoras. Hay dos tipos de linfocitos T de memoria: los que *expresan* moléculas **CR7** en su superficie, que se conocen como **linfocitos T de memoria centrales (TCM, linfocitos CR7$^+$)** y los que *no expresan* moléculas CR7 sobre su superficie se conocen como **linfocitos T de memoria efectores (TEM; linfocitos CR7$^-$).** Los **TCM** pueblan las zonas enriquecidas de linfocitos T de los ganglios linfáticos (en la paracorteza). Son incapaces de realizar funciones efectoras inmediatas. Sin embargo, cuando reconocen al epítopo que les presentan las APC, estimulan a las APC a liberar IL-12. Esta molécula de señalización se une a sus receptores y estimula a los TCM a diferenciarse en **TEM.** Los TEM expresan receptores que permiten a estas células migrar a zonas de inflamación, donde ejercen funciones efectoras inmediatas proliferando y diferenciándose en **linfocitos T efectores.**

Linfocitos T efectores

Los linfocitos T efectores son capaces de responder a desafíos inmunitarios. Hay tres tipos de linfocitos T efectores: linfocitos T cooperadores, linfocitos T citotóxicos y linfocitos T reguladores.

Los **linfocitos T efectores** proceden de los TEM. Son células inmunocompetentes capaces de responder y desencadenar una respuesta inmunitaria. Hay tres tipos de linfocitos T efectores: linfocitos T cooperadores *(T helper cells),* linfocitos T citolíticos (*T killer cells;* linfocitos T citotóxicos [CTL]) y linfocitos T reguladores; los linfocitos T cooperadores y los reguladores tienen sus propios subtipos celulares.

Linfocitos T cooperadores

Hay varios subtipos de linfocitos T cooperadores y todos expresan moléculas CD4 en sus membranas celulares. Son responsables del reconocimiento de antígenos extraños, así como de montar una respuesta inmunitaria contra ellos.

Los **linfocitos T cooperadores** poseen **moléculas CD4** (además de CD3 y TCR) como marcadores de la membrana celular. Interaccionan con otras células de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo, sintetizan y liberan varias citocinas, y tienen la capacidad de activar las células del sistema inmunitario celular para desencadenar una respuesta frente a microorganismos patógenos y eliminarlos. Los linfocitos T cooperadores también desempeñan una función importante en la estimulación del sistema inmunitario humoral al

interaccionar con los linfocitos B y estimularlos para diferenciarse a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Hay varios subtipos de linfocitos T cooperadores, T_H0, T_H1, T_H2, T17 y $T_H\alpha\beta$. Un subtipo adicional, el linfocito T_H3, se ha reclasificado como linfocito Treg inducible (v. más adelante).

Linfocitos T_H0

Los **linfocitos T_H0** son células precursoras que tienen la capacidad de sintetizar y liberar un gran número de citocinas. Estas células pueden diferenciarse en linfocitos T_H1, T_H2, T17 o $T_H\alpha\beta$ dependiendo de las moléculas de señalización que reciban de las APC. Por lo tanto, el repertorio de citocinas que van a secretar será limitado.

Linfocitos T_H1

Los **linfocitos T_H1** son cruciales para el control de los patógenos intracelulares y son también responsables de la inducción de la respuesta inmunitaria celular, como sucede en el rechazo agudo de aloinjertos y en los casos de esclerosis múltiple. Secretan IFN-γ, TFN-α e IL-2.

- La IL-2 estimula la proliferación de los linfocitos T activados y los linfocitos B, así como la citotoxicidad de los linfocitos T CD8 (CTL).
- El IFN-γ estimula la activación de los macrófagos de modo que puedan fagocitar a los patógenos, como micobacterias, protozoos y hongos. Esta citocina también activa los linfocitos NK para destruir células alteradas o extrañas.
- El TNF-α estimula a los macrófagos para producir radicales de oxígeno para destruir a los patógenos fagocitados dentro de sus lisosomas.

  - Los **macrófagos** liberan IL-12, que *induce la proliferación* de los linfocitos T_H1 e *inhibe la proliferación* de los linfocitos T_H2; también activa los linfocitos NK.
  - Los macrófagos que fagocitan bacterias expresan moléculas CD40 en su superficie y los linfocitos T_H1 expresan el ligando de CD40 cuya interacción no solo aumenta la capacidad fagocítica del macrófago, sino que además lo induce a liberar TNF-α, IL-1 e IL-12.

Linfocitos T_H2

Los **linfocitos T_H2** desencadenan una respuesta frente a infecciones parasitarias (IgE) o mucosas (IgA). Secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, y muchas de estas interleucinas facilitan la producción de anticuerpos por las células plasmáticas.

- La IL-4 estimula la proliferación de los linfocitos B y su diferenciación a células plasmáticas, y al cambio de la producción de IgM a IgG e IgE. De este modo, desempeña un importante papel en las reacciones alérgicas.
- La IL-5 estimula la proliferación de los linfocitos B, su diferenciación a células plasmáticas y el cambio de la producción de IgM a IgE.
- La IL-6 estimula la proliferación de linfocitos B, su diferenciación a células plasmáticas y el cambio de la producción de IgM a IgG.
- La IL-9 promueve que los linfocitos T_H2 proliferen y aumenta la actividad del mastocito.
- La IL-10, actuando en concierto con la IL-4, suprime la diferenciación de los linfocitos T_H0 en linfocitos T_H1.
- La IL-13 suprime la diferenciación de los linfocitos T_H0 a linfocitos T_H1 y potencia las funciones de la IL-4.

Linfocitos T_H17

Los **linfocitos T_H17** secretan IL-17, una citocina que no solo atrae neutrófilos a la zona del ataque antigénico, sino que potencia su capacidad para fagocitar y destruir las bacterias patógenas. Además, los linfocitos T_H17 secretan IL-21 e IL-22.

- La IL-21 estimula las actividades de los linfocitos B, los linfocitos T y los linfocitos NK.
- La IL-22 facilita la respuesta inflamatoria y potencia la integridad de la barrera epitelial.

Linfocitos T_HAB

Los **linfocitos $T_H\alpha\beta$** secretan IL-10 e IFN-β para proporcionar inmunidad frente a los virus. Cuando están especialmente activos combatiendo los autoantígenos, son los responsables del inicio de una hipersensibilidad de tipo 2.

- La IL-10 activa los linfocitos NK induciendo la apoptosis de las células infectadas por virus.

Linfocitos T citotóxicos

Los linfocitos T citotóxicos (CTL, linfocitos T citolíticos) expresan moléculas CD8 en sus membranas celulares y son los responsables de la muerte de células extrañas, células tumorales y células alteradas por virus.

Los **CTL (linfocitos T citolíticos)** expresan **moléculas CD8** (además de CD3 y TCR) en su membrana celular. Reconocen y matan las células que tienen expuestos epítopos en la membrana celular de células extrañas, tumorales y células que han sido alteradas por virus (y muestran epítopos virales en sus plasmalemas). Los epítopos situados en la superficie de la célula diana deben presentarse a los CTL mediante **moléculas MHC-I.** La muerte de estas células se realiza a través de alguna de las dos vías, sea la de la perforina/granzima o la del Fas/FasL.

Vía de la perforina/granzima

- Los CTL insertan perforinas en la membrana celular de la célula alterada por virus.
- Las perforinas promueven la formación de poros en la membrana plasmática.
- Los CTL transfieren granzimas a través de los poros al interior del citoplasma de la célula alterada por virus.
- Las granzimas estimulan las caspasas induciendo la apoptosis, matando a la célula alterada por virus.

Vía Fas/FasL

- Los CTL expresan FasL, también conocido como *ligando mortal (CD95L),* en su membrana celular.
- Se activa Fas, también conocido como *CD95 (receptor mortal),* en la superficie de la célula diana.
- Cuando se activa Fas, se estimula una cascada apoptósica que induce la muerte de la célula diana.
- Tras destruir la célula diana, el CTL puede desprenderse de ella y encontrar otra, eliminándola de la misma forma que antes.

Correlaciones clínicas

El tratamiento del cáncer durante los últimos años se ha centrado cada vez más en la modificación y la utilización del propio sistema inmunitario del paciente para combatir la enfermedad. La Food and Drug Administration estadounidense aprobó en 2017 la utilización de linfocitos T del **receptor antigénico quimérico** (**CAR,** *chimeric antigen receptor)* en **linfomas de linfocitos B grandes difusos (LLBGD)** y en **leucemias linfoblásticas agudas (LLA)** en niños y adultos jóvenes cuyas neoplasias malignas fueran resistentes al tratamiento convencional. Los linfocitos T del paciente, extraídos de la sangre, son estimulados en el laboratorio mediante citocinas modificadas genéticamente, de modo que sinteticen **CAR** específicos que reconozcan las células cancerosas específicas del paciente. Los linfocitos T sitúan estos CAR en sus membranas celulares y pasan a denominarse **linfocitos T CAR.** Antes de reintroducir los linfocitos T CAR en el sistema vascular del paciente, los pacientes se someten a una quimioterapia diseñada para disminuir sus leucocitos circulantes. La consiguiente linforreducción provoca un aumento en la producción de factores en el paciente que aumenta la producción de leucocitos, así como la proliferación de los linfocitos T CAR que se han inoculado al paciente. Aunque la terapia con linfocitos T CAR ha tenido un excepcional éxito para eliminar la LLA y los LLBGD, conlleva serios efectos secundarios que es preciso resolver. Están llevándose a cabo numerosos estudios para reducirlos.

Linfocitos T reguladores

Los linfocitos T reguladores poseen moléculas CD4 en la membrana celular y suprimen la respuesta inmunitaria.

Los **linfocitos T reguladores** muestran moléculas CD4 en su superficie y suprimen la respuesta inmunitaria. Antiguamente, la supresión de la respuesta inmunitaria se atribuía a un teórico linfocito T supresor. Sin embargo, se ha demostrado que hay células específicas que suprimen la función inmunitaria y a las que se ha llamado **linfocitos T reguladores (linfocitos Treg).** Hay dos tipos de linfocitos T reguladores, los linfocitos T naturales (constitutivos) y los linfocitos T inducibles (adaptativos). Ambos expresan **moléculas CD4** en la membrana plasmática.

- Los **linfocitos T reguladores naturales (linfocitos nTreg)** se desarrollan en el timo bajo la influencia indirecta de las células reticulares epiteliales (probablemente las de los corpúsculos o cuerpos de Hassall), que liberan **linfopoyetina tímica del estroma,** una citocina que hace que las células dendríticas vecinas estimulen a los linfocitos T vírgenes a expresar en la superficie celular moléculas CD25 y FoxP3 (factor de transcripción de la familia cabeza de horquilla *[forkhead family]*), convirtiendo los *linfocitos T vírgenes* en **linfocitos nTreg.** Estos linfocitos nTreg abandonan el timo y, cuando su TCR se une a una *APC* o a un *linfocito T efector,* suprimen la respuesta inmunitaria secretando IL-10 y TGF-β. Habitualmente, los linfocitos nTreg realizan sus funciones una vez que el microorganismo patógeno se ha eliminado o bien cuando se produce una respuesta autoinmunitaria.
- Los **linfocitos Treg inducibles** (también conocidos como **linfocitos T_H3**) se originan fuera del timo y también derivan de linfocitos T vírgenes. También tienen CD4, CD25 y FoxP3 en la superficie celular y secretan citocinas, como IL-10 y TGF-β, que inhiben la formación de linfocitos T_H1, suprimiendo así la respuesta inmunitaria.

Es posible que los dos tipos de linfocitos Treg tengan funciones solapadas y que actúen conjuntamente suprimiendo la respuesta autoinmunitaria frente a moléculas propias.

Linfocitos T citolíticos naturales

Los **linfocitos T NK (linfocitos T citolíticos naturales)** son linfocitos T efectores que se parecen a los linfocitos NK, pero deben entrar en la corteza tímica para convertirse en células efectoras inmunocompetentes. Liberan las siguientes citocinas: IFN-γ, IL-4 e IL-10. Al igual que los linfocitos NK, pueden activarse casi de forma inmediata. Son células muy escasas, porque pueden reconocer *antígenos lipídicos* que se les presentan en la superficie de las células dendríticas inmaduras. Con el fin de que los linfocitos T NK reconozcan lípidos antigénicos, estos deben presentarse conjuntamente con **moléculas CD1** y reconocer el complejo antígeno-CD1 a través de su TCR (como se ha indicado, las moléculas CD1 se parecen a las moléculas MHC de tipo I). Hay cuatro isoformas de moléculas CD1 que se localizan bien en la superficie celular o en los compartimentos endolisosomales.

Moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad

Las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad presentan epítopos de los microorganismos patógenos a los linfocitos T. Hay dos clases de MHC: MHC-I y MHC-II.

El papel más importante de las **moléculas del MHC** es permitir a las APC y a las células que sufren un ataque vírico (o células transformadas por virus) presentar los epítopos del microorganismo patógeno invasor a los **linfocitos T.** Estos epítopos son polipéptidos cortos que se ajustan a una hendidura situada en la superficie de la molécula del MHC. Como se ha descrito, en los seres humanos, las moléculas del MHC también se denominan moléculas del **antígeno leucocítico humano** (**HLA,** *human leukocyte antigen*). Por tanto, hay moléculas del HLA de las clases I y II que se corresponden con las de las clases I y II del MHC.

Aunque hay tres clases de moléculas del MHC, solo se comentan en este texto las clases I y II, porque las de clase III no participan en la presentación de epítopos:

- Las moléculas MHC-I (moléculas MHC de clase I) presentan fragmentos polipeptídicos cortos (8 a 12 aminoácidos de longitud) derivados de **proteínas endógenas** (es decir, proteínas producidas por la célula).
- Las moléculas MHC-II (moléculas MHC de clase II) presentan fragmentos polipeptídicos más largos (13-25 aminoácidos de longitud) derivados de **proteínas exógenas** (es decir, proteínas que fueron fagocitadas por estas células desde el espacio extracelular).

Como ya se ha indicado anteriormente, casi todas las células sintetizan y exponen moléculas MHC-I, pero solo las APC sintetizan y exponen moléculas MHC-II, además de sus moléculas MHC-I.

En los seres humanos, las moléculas del MHC son únicas para cada individuo (excepto en el caso de gemelos idénticos). Para activarse, los linfocitos T deben reconocer no solo el epítopo extraño, sino además la propia molécula del MHC del individuo, es decir, reconocer como «propia» la molécula MHC. Si un linfocito T reconoce el epítopo como extraño, pero no como «propia» la molécula del MHC, no se estimulará. Por ello, la capacidad del linfocito T de actuar frente a un epítopo está **limitada por el MHC.**

Transporte de epítopos en moléculas del MHC de clase I

Los epítopos derivados de proteínas endógenas son transportados a las cisternas del RER por proteínas transportadoras especializadas.

Las proteínas producidas por una célula ya pertenezcan a la célula o a un virus o a un parásito que haya secuestrado la maquinaria para la síntesis proteínica de la célula se conocen como ***proteínas endógenas.*** La calidad de las proteínas que la célula produce está controlada por los **proteasomas,** que están especializados en acortar proteínas defectuosas o extrañas en fragmentos polipeptídicos del tamaño adecuado (8-12 aminoácidos de longitud) para que se ajusten a la hendidura de una molécula MHC-I. Estos fragmentos, conocidos como ***epítopos,*** son transportados por **proteínas transportadoras** (**TAP1** y **TAP2**) hacia las cisternas del RER, donde forman complejos con las moléculas MHC-I, las cuales se fabricaron también en la superficie de este orgánulo. El **complejo epítopo-MHC-I** se transporta al aparato de Golgi y se empaqueta en vesículas de clatrina para su transporte y fusión con la membrana plasmática. De este modo, los **CTL** pueden «ver» la superficie celular y «mirar» si la célula está produciendo proteínas propias o extrañas.

Carga de epítopos en moléculas del MHC de clase II

Los epítopos derivados de proteínas endocitadas por macrófagos y APC se cargan en moléculas MHC-II dentro de compartimentos intracelulares especializados conocidos como el compartimento del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MIIC, major histocompatibility complex II compartment).

Los macrófagos y otras APC introducen por endocitosis proteínas procedentes del medio extracelular mediante la formación de vesículas pinocíticas o fagosomas. El contenido de estas vesículas, conocido como **proteínas exógenas,** se transporta a los endosomas tempranos, donde son enzimáticamente escindidas en fragmentos polipeptídicos. Estos fragmentos se transportan a los endosomas tardíos, donde se rompen de nuevo hasta adquirir el tamaño adecuado (de 13-25 aminoácidos de longitud) de modo que puedan ajustarse a la hendidura de la molécula MHC-II.

Las moléculas MHC-II se sintetizan en las cisternas del RER. Mientras las moléculas MHC-II se ensamblan en el RER, una proteína denominada **CLIP** (proteína invariable asociada a la clase II, ***cl****ass II-associated* ***i****nvariant* ***p****rotein*) se incorpora a la hendidura de la MHC-II e impide la carga accidental del MHC-II con un epítopo endógeno. El **complejo CLIP-MHC-II** es transportado al aparato de Golgi y cargado en vesículas cubiertas de clatrina dentro de la red *trans* del Golgi para su posterior transporte a los compartimentos enriquecidos en MHC-II **(vesícula MIIC),** vesículas especializadas en transportar epítopos unidos a la molécula MHC-II.

La vesícula MIIC no solo acoge el complejo CLIP-MHC-II, sino también los epítopos de los antígenos procesados en los endosomas tardíos. Dentro de la vesícula MIIC, CLIP se disocia por la actividad enzimática de la molécula MHC-II y es sustituido por un epítopo. El **complejo epítopo-MHC-II** es acto seguido transportado e insertado en la membrana plasmática.

De este modo, los **linfocitos T cooperadores** pueden «ver» la superficie celular y «mirar» si la célula localiza proteínas extrañas.

Restricción de los MHC y los linfocitos T

Como ya se indicó anteriormente, para que los linfocitos T desempeñen su función inmunitaria se les deben presentar los epítopos formando complejos con las moléculas del MHC.

- Las moléculas MHC-I son reconocidas por los linfocitos T citotóxicos (que son linfocitos CD8 +).
- Las moléculas MHC-II son reconocidas por los linfocitos T_H1 y T_H2 (que son linfocitos CD4 +).
- Tanto las moléculas MHC-I como las MHC-II son reconocidas por los linfocitos T de memoria (linfocitos CD45Ro).

Células presentadoras de antígeno

Las APC expresan moléculas MHC-I y MHC-II sobre sus plasmalemas y fagocitan, catabolizan, procesan y presentan antígenos.

La **APC** fagocita, cataboliza y procesa antígenos, une los epítopos a las moléculas MHC-II y presenta este complejo a los linfocitos T. La mayoría de las APC proceden de monocitos y, por tanto, pertenecen al sistema fagocítico mononuclear. Las APC son los **macrófagos,** las **células dendríticas** (p. ej., las células de Langerhans de la epidermis y la mucosa oral) y dos tipos de **APC que no derivan de los monocitos** (los linfocitos B y las células reticulares epiteliales de la médula tímica que son responsables de la eliminación de linfocitos T vírgenes que podrían reconocer lo propio, así como del desarrollo de los linfocitos nTreg).

Al igual que los linfocitos T cooperadores, las APC producen y liberan **citocinas.** Estas moléculas de señalización son necesarias para que las células diana realicen sus funciones específicas, no solo en la respuesta inmunitaria, sino también en otros procesos. La tabla 12.5 presenta algunas de estas citocinas e incluye solamente las propiedades relacionadas específicamente con la respuesta inmunitaria.

Tabla 12.5

Origen y ciertas funciones de algunas citocinas

Citocina	Célula de origen	Célula diana	Función
IL-1a e IL-1b	Macrófagos y células epiteliales	Linfocitos T y macrófagos	Activa los linfocitos T y los macrófagos
IL-2	Linfocitos T_H1	Linfocitos T y B activados	Promueve la proliferación de los linfocitos T y B activados
IL-4	Linfocitos T_H2	Linfocitos B	Promueve la proliferación de linfocitos B y su maduración en células plasmáticas; también facilita el cambio desde la producción de IgM a IgG e IgE
IL-5	Linfocitos T_H2	Linfocitos B	Promueve la proliferación y maduración del linfocito B; también facilita el cambio desde la producción de IgM a IgE

IL-6	Células presentadoras de antígeno y linfocitos T_H2	Linfocitos T y B activados	Activa los linfocitos T; promueve la maduración del linfocito B en células plasmáticas productoras de IgG
IL-10	Linfocitos T_H2	Linfocitos T_H1	Inhibe el desarrollo de los linfocitos T_H1 y evita que secreten citocinas
IL-12	Linfocitos B y macrófagos	Linfocitos NK y T	Activa los linfocitos NK e induce la formación de linfocitos de tipo T_H1
IL-18	Macrófagos	Linfocitos T_H1 y NK	Induce a los linfocitos T_H1 a formar y liberar IFN-γ; activa los linfocitos NK
IL-21	T_H17	Linfocitos B, T y NK	Estimula las actividades de los linfocitos B, T y NK
IL-22	T_H17	Células inflamatorias; células epiteliales	Facilita la respuesta inflamatoria y potencia la integridad de la barrera epitelial
IL-23	Macrófagos	Células CD8+	Disminuye la movilidad de las células CD8+
TNF-α	Macrófagos	Macrófagos	Autoactivación del macrófago para que libere IL-12
	Linfocitos T_H1	Macrófagos hiperactivos	Estimula los macrófagos hiperactivos para que produzcan radicales de oxígeno, lo que facilita la muerte de las bacterias
IFN-α	Células que sufren un ataque por virus	Linfocitos NK y macrófagos	Activa los macrófagos y los linfocitos NK
IFN-β	Células que sufren un ataque por virus	Linfocitos NK y macrófagos	Activa los macrófagos y los linfocitos NK
IFN-γ	Linfocitos T_H1	Macrófagos y linfocitos T	Promueve la actividad lítica de los linfocitos T citotóxicos y la fagocitosis por los macrófagos

Ig, inmunoglobulina; *IL*, interleucina; *INF*, interferón; *NK*, citolítico natural; T_H, T cooperador; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

Interacción entre las células linfocíticas

Las células del sistema linfoide interactúan entre sí para desencadenar una respuesta inmunitaria. Dicha interacción está regulada por el reconocimiento de moléculas de superficie; si no se produce dicho reconocimiento, la célula es eliminada para así impedir una respuesta incorrecta. Si se reconocen estas moléculas de superficie, los linfocitos proliferan y se diferencian. El inicio de estas dos respuestas se denomina ***activación.*** Son necesarias al menos dos señales para dicha activación:

- El reconocimiento del antígeno (o epítopo).
- El reconocimiento de una segunda señal coestimuladora, que puede estar mediada por una citocina o por una molécula inductora de señales unida a la membrana.

Respuesta inmunitaria humoral mediada por el linfocito T cooperador (linfocitos T_H2)

A excepción de los antígenos independientes del timo, los linfocitos B pueden responder a un antígeno solamente si reciben instrucciones del subtipo T_H2 de linfocitos T cooperadores sobre cómo hacerlo (fig. 12.2). Cuando el linfocito B une antígenos con sus Igs, internaliza el complejo antígeno-anticuerpo, elimina el epítopo, lo une a moléculas MHC-II, sitúa el complejo epítopo-MHC-II en su superficie y lo presenta al linfocito T_H2.

Señal 1. El linfocito T_H2 no solo debe reconocer el epítopo con su TCR, sino también la molécula MHC-II con su molécula CD4.
Señal 2. El receptor para la molécula CD40 del linfocito T_H2 debe unirse a la molécula CD40 del linfocito B y la molécula CD28 del linfocito T_H2 debe contactar con la molécula CD80 del linfocito B.

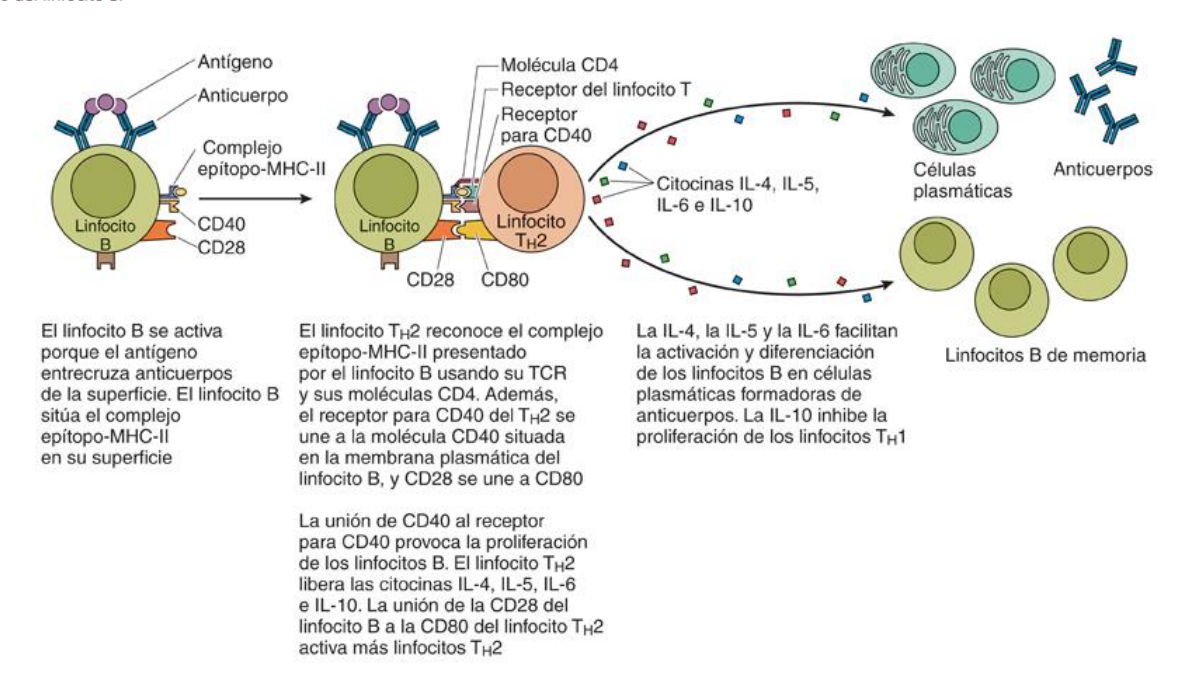


FIG. 12.2 Diagrama esquemático de la interacción entre los linfocitos B y el linfocito T cooperador (linfocito $T_{H}2$) en la formación de linfocitos B de memoria y células plasmáticas inducida por un antígeno dependiente del timo. *CD*, grupo de diferenciación; *IL*, interleucina; *MHC*, complejo mayor de histocompatibilidad; *TCR*, receptor del linfocito T.

Si ambas señales se ejecutan adecuadamente, el linfocito B se activa y prolifera con rapidez. Durante la proliferación, el linfocito $T_{H}2$ libera IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Las primeras tres citocinas facilitan la diferenciación de los linfocitos B recién formados en **linfocitos B de memoria** y en **células plasmáticas** secretoras de anticuerpos, mientras que la IL-10 inhibe la proliferación de los linfocitos $T_{H}1$. La interacción de CD40 con el ligando de CD40 facilita el cambio de isotipo de IgM a IgG y la IL-4 facilita el cambio de isotipo a la IgE.

Eliminación de las células transformadas por virus mediada por el linfocito T cooperador ($T_{H}1$)

En la mayoría de los casos, los CTL necesitan una señal de un linfocito $T_{H}1$ para poder eliminar las células transformadas por virus. Pero antes de que pueda darse la señal, el linfocito $T_{H}1$ debe ser activado por una APC que presente el epítopo adecuado (fig. 12.3).

Señal 1. El TCR y la molécula CD4 de un linfocito $T_{H}1$ deben reconocer el complejo epítopo-MHC-II en la superficie de una APC. Si esto ocurre, la APC expresa una molécula llamada ***B7*** en su superficie.
Señal 2. La molécula CD28 del linfocito $T_{H}1$ se une a la molécula B7 de la APC.

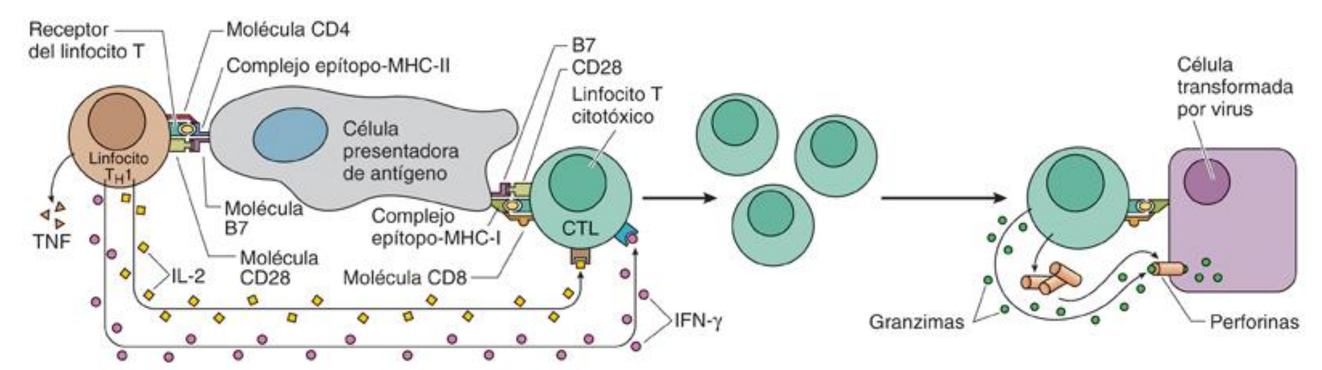


FIG. 12.3 Diagrama esquemático de la activación por el linfocito T cooperador (linfocito $T_{H}1$) de los linfocitos T citotóxicos para que maten las células transformadas por virus. *APC*, célula presentadora de antígeno; *CD*, grupo de diferenciación; *CTL*, linfocito T citotóxico; *IFN-γ*, interferón γ; *MHC*, complejo mayor de histocompatibilidad; *TCR*, receptor del linfocito T; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

El linfocito $T_{H}1$ está ahora activado y libera IL-2, IFN-γ y TNF. El **IFN-γ** induce la activación y proliferación del CTL ***si*** el CTL está unido a la misma APC ***y si*** se cumplen las siguientes condiciones:

Señal 1. El TCR y la molécula CD8 del CTL deben reconocer el complejo epítopo-MHC-I de la APC. Además, la molécula CD28 del CTL debe unirse a la molécula B7 en la APC.
Señal 2. La IL-2 liberada por el linfocito $T_{H}1$ se une a los receptores para la IL-2 del CTL.

El CTL está ahora activado y prolifera con rapidez. Los CTL recién formados buscan células transformadas por virus uniéndose con su TCR y su CD8 al complejo epítopo-MHC-I de la célula transformada. La muerte de la célula diana puede producirse por una de las siguientes vías:

1. La unión (en presencia de calcio) provoca la liberación de perforinas, un grupo de glicoproteínas que se relacionan estrechamente con la fracción C9 del complejo del complemento que ataca la membrana. Las perforinas se incorporan en las membranas celulares de las células transformadas y, al agregarse, forman poros hidrófilos. Estos poros pueden hacerse tan grandes y abundantes que la célula diana no pueda mantener su integridad citoplásmica y acaban en necrosis. Hay que destacar que el CTL evita ser autodestruido por la perforina de dos formas:

   a. El CTL se aleja de la célula diana a medida que se libera la perforina.
   b. La catepsina B, una enzima proteolítica que se libera de la vesícula a la vez que la perforina. Esta enzima permanece en la membrana del CTL y degrada las moléculas de perforina que intentan embeberse en la membrana del CTL.

2. La unión (en presencia de calcio) provoca la liberación de perforinas y granzimas. Las granzimas se liberan de los gránulos de almacenamiento del CTL. Estas enzimas entran en las células transformadas a través de los poros formados por la perforina y llevan a las células a la apoptosis, lo que las mata en unos minutos.

2. La unión (en presencia de calcio) provoca la liberación de perforinas y granzimas. Las granzimas se liberan de los gránulos de almacenamiento del CTL. Estas enzimas entran en las células transformadas a través de los poros formados por la perforina y llevan a las células a la apoptosis, lo que las mata en unos minutos.
3. La unión puede también poner el ligando de Fas del CTL (una proteína transmembrana; un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral, también conocido como *CD95L*) en contacto con el «receptor mortal» de la membrana de la célula diana, conocido como *receptor para Fas (CD95)*. Cuando un número umbral de estos ligandos de Fas y proteínas Fas se unen, el agrupamiento de las proteínas Fas induce la cascada proteínica intracelular que conduce a la apoptosis.

Hay que indicar que ciertas APC muy vigorosas pueden actuar como primera señal. En tal caso, el CTL no requiere la mediación del linfocito T cooperador, pero puede liberar IL-2 y activarse a sí mismo.

Correlaciones clínicas

Las células utilizan correctores ortográficos para asegurar que han copiado su ADN correctamente y, en caso contrario, que corrijan dichos errores durante la mitosis. Las mutaciones que impiden a las células reparar errores de emparejamiento del ADN tienen efectos beneficiosos en la **inmunoterapia de bloqueo PD-L1** y **PD-L2 (ligando 1 y ligando 2 de la muerte celular programada, respectivamente)** frente a ciertos cánceres. Estas inmunoterapias eran capaces de contrarrestar varios tipos de tumores sólidos de diferentes orígenes, incluidos los que se originan en el páncreas y el aparato digestivo. Las células tumorales se aprovechan del hecho de que, cuando el PD-L1 de las células cancerosas se une a los receptores PD-1 en las membranas celulares del CTL, inactiva los linfocitos T citotóxicos, incapacitándolos para destruir las células tumorales. El pembrolizumab se desarrolló para bloquear los receptores PD-1 de los CTL, impidiendo que el PD-L1 de las células tumorales contactase y se uniese a los receptores PD-1. De este modo, los linfocitos T citotóxicos son capaces de destruir a las células tumorales, incluso aunque el tumor haya metastatizado. En algunos de los pacientes de este estudio, el cáncer desapareció. En otros, el tumor disminuía de tamaño, las células cancerosas desaparecían y parecía que el tumor consistía en células inmunitarias. El tratamiento no funcionó en unos pocos pacientes porque desarrollaron mutaciones adicionales que afectaron a sus células inmunitarias. La inmunoterapia tiene algunos efectos secundarios, como problemas tiroideos, diarrea y exantemas cutáneos, ya que algunos de los CTL atacaban otros tejidos. Aunque están en marcha actualmente trabajos para intentar mitigar y eliminar estos efectos secundarios, dada la eficacia del pembrolizumab, la Food and Drug Administration estadounidense aprobó en 2017 este fármaco para su uso en pacientes oncológicos con mutaciones en la reparación de errores de emparejamiento.

Los linfocitos T_H1 ayudan a los macrófagos a eliminar bacterias

Las bacterias fagocitadas por los macrófagos pueden proliferar fácilmente dentro del fagosoma (siendo infectado), porque los macrófagos no pueden destruir estos microorganismos a no ser que sean activados por los linfocitos T_H1 (fig. 12.4).

Señal 1. El TCR y las moléculas CD4 del linfocito T_H1 deben reconocer el complejo epítopo-MHC-II del macrófago que fagocitó la bacteria.
Señal 2. El linfocito T_H1 expresa receptores para la IL-2 en su superficie y libera IL-2, que se une a los receptores, lo que hace que se active a sí mismo.

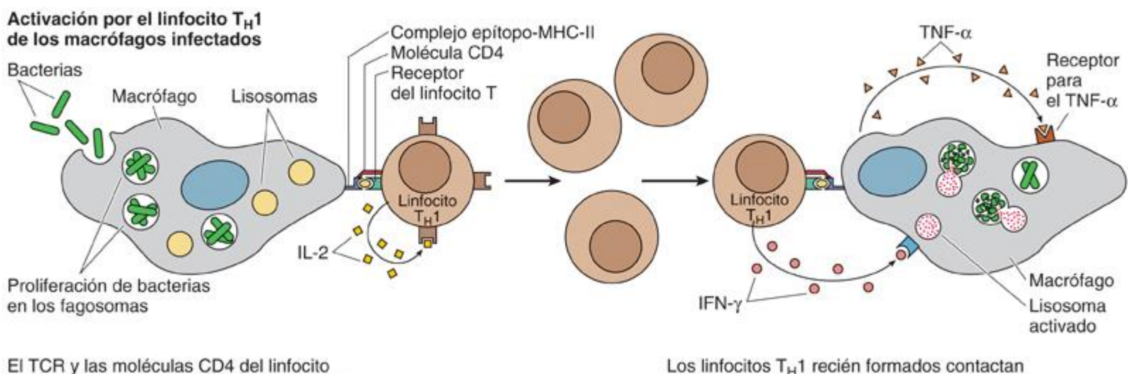


FIG. 12.4 Diagrama esquemático de la activación del macrófago por los linfocitos T. *CD*, grupo de diferenciación; *IL*, interleucina; *INF*, interferón; *TCR*, receptor del linfocito T; *TNF*, factor de necrosis tumoral.

El linfocito T_H1 activado prolifera rápidamente y los linfocitos T_H1 recién formados contactan con los macrófagos infectados por las bacterias.

Señal 1. El TCR y las moléculas CD4 del linfocito T_H1 deben reconocer el complejo epítopo-MHC-II del macrófago infectado y el linfocito T liberar IFN-γ.
Señal 2. El IFN-γ activa el macrófago, que después expresa receptores para TNF-α en su superficie y libera la citocina TNF-α.

Cuando estos dos factores, IFN-γ y TNF-α, se unen a sus receptores en los macrófagos, facilitan la producción de radicales del oxígeno por el macrófago, lo que mata las bacterias.

Correlaciones clínicas

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que causa el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida), se une a las moléculas CD4 de los linfocitos T cooperadores e inyecta su carga genética en la célula. El virus incapacita a la célula y a medida que este se propaga va infectando otros linfocitos T, reduciendo su número. Por ello, las personas infectadas pierden la capacidad de generar una respuesta inmunitaria frente a las infecciones bacterianas o víricas. Los pacientes sucumben a infecciones secundarias de microorganismos oportunistas o a neoplasias malignas. Numerosas estrategias terapéuticas han aminorado los efectos letales del virus. En los países desarrollados, la mayoría de los pacientes con VIH tienen una expectativa de vida normal. Una combinación de dos o más anticuerpos neutralizantes que tienen la capacidad para unirse a una serie de locus de diversas cepas del VIH pueden superar la capacidad del virus para mutar, impidiendo de este modo que se propague y quizás incluso lograr resultados terapéuticos.

Órganos linfoides

Los órganos linfoides se clasifican en dos categorías, primarios y secundarios:

1. Los **órganos linfoides primarios (centrales)** son responsables del desarrollo y la maduración de los linfocitos en células inmunocompetentes maduras.
2. Los **órganos linfoides secundarios (periféricos)** son responsables de crear el ambiente adecuado en que las células inmunocompetentes puedan interaccionar entre sí, así como con los antígenos y con otras células para desencadenar una respuesta inmunitaria contra los antígenos o microorganismos patógenos invasores.

En los seres humanos, el hígado fetal, la médula ósea prenatal y posnatal y el timo constituyen los órganos linfoides primarios. Los ganglios linfáticos, el bazo y los MALT, así como la médula ósea posnatal, constituyen los órganos linfoides secundarios.

Timo

El timo es un órgano linfoide primario donde maduran los linfocitos T.

El timo, situado en la región superior del mediastino, por encima de los grandes vasos del corazón, es un pequeño órgano encapsulado compuesto de dos **lóbulos.** Cada lóbulo surge por separado en la tercera (y posiblemente cuarta) bolsa faríngea embrionaria. Los linfocitos T que entran en el timo para recibir instrucciones para adquirir competencia inmunitaria proceden del mesodermo y, después del nacimiento, de la médula ósea.

El timo se origina temprano en el embrión y continúa creciendo hasta la pubertad, y llega a pesar de 35 a 40 g. Tras los primeros años de vida, empieza a **involucionar** (atrofiarse) y es infiltrado por adipocitos. No obstante, puede continuar funcionando incluso en los adultos.

La cápsula del timo, compuesta de tejido conjuntivo denso irregular, emite tabiques a los lóbulos, subdividiéndolos en **lóbulos** incompletos (fig. 12.5). Cada lóbulo está compuesto de una corteza y una médula, aunque las médulas de los lóbulos adyacentes confluyen entre sí.

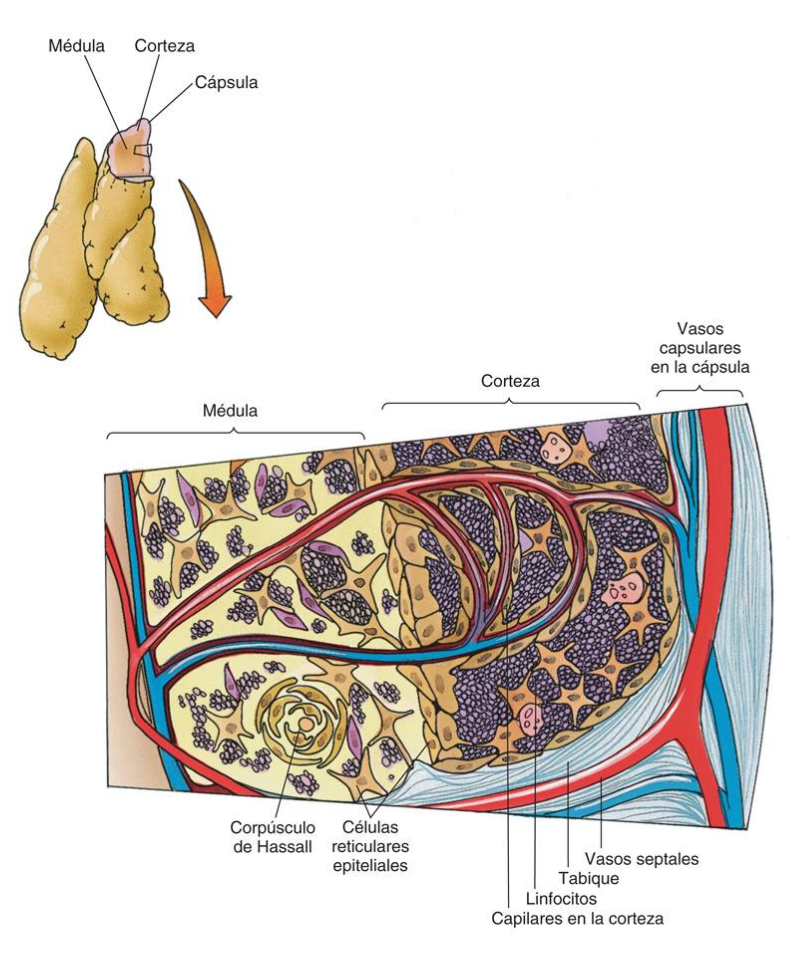


FIG. 12.5 Diagrama del timo que muestra su aporte sanguíneo y su disposición histológica.

Corteza

En la corteza tímica tiene lugar la adquisición de la competencia inmunitaria por parte de los linfocitos T, la eliminación de los linfocitos T autointolerantes y el reconocimiento del MHC.

La **corteza** del timo tiene una apariencia histológica mucho más oscura que la médula debido a la presencia de un gran número de **linfocitos T (timocitos)** (figs. 12.6 a 12.8; v. fig. 12.5). Los linfocitos T inmunitariamente incompetentes abandonan la médula ósea y migran a la periferia de la corteza tímica, donde proliferan extensamente y reciben instrucciones para convertirse en linfocitos T inmunocompetentes (v. su descripción anteriormente). Además de los timocitos, la corteza alberga macrófagos, células dendríticas y **células reticulares epiteliales (células epiteliales tímicas)** (tabla 12.6). Se cree que en los seres humanos las células reticulares epiteliales derivan del endodermo de la tercera (y posiblemente cuarta) bolsa faríngea. Hay tres tipos de células reticulares epiteliales en la corteza tímica.

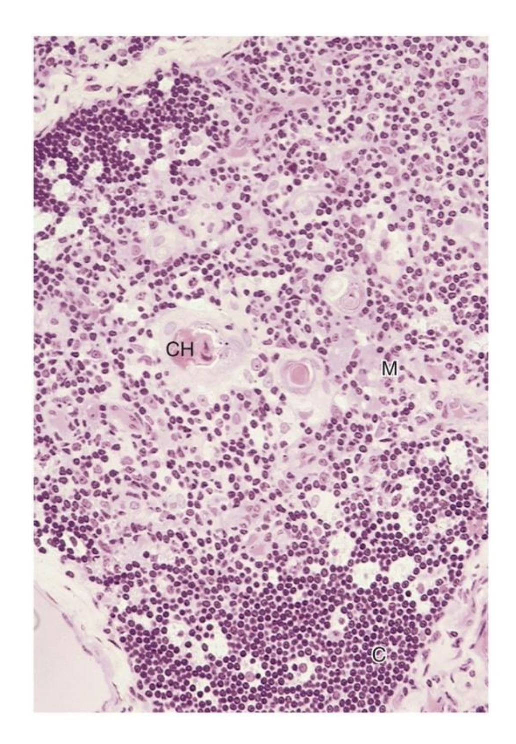


FIG. 12.6 Micrografía de un lóbulo del timo. La periferia de la corteza (C) se tiñe más que la médula central (M), que se distingue por la presencia de corpúsculos de Hassall (CH) (×124).

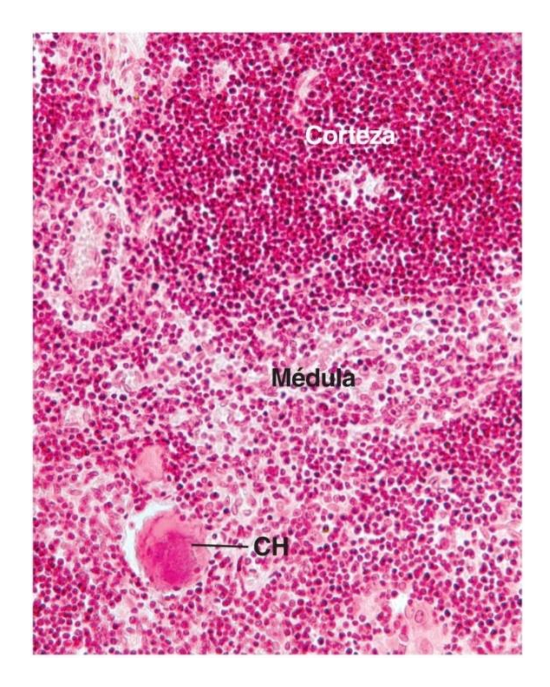


FIG. 12.7 Micrografía de la corteza y la médula de un lóbulo tímico. Obsérvese que la corteza es mucho más oscura que la médula debido a sus células pequeñas estrechamente empaquetadas con núcleos grandes. La médula es mucho más clara, ya que sus células están bastante alejadas unas de otras. Obsérvese la presencia de un corpúsculo de Hassall (CH) en la médula (×270).

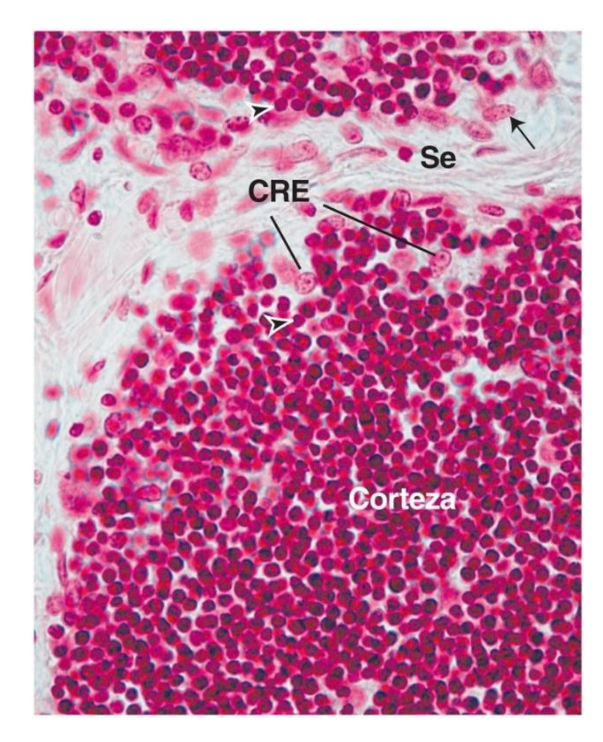


FIG. 12.8 Micrografía de la corteza tímica de dos lóbulos adyacentes separados entre sí por un tabique (Se). Obsérvese la presencia de células reticulares epiteliales *(flecha)* que lo más probable es que sean células reticulares epiteliales de tipo I. Obsérvese en el interior de la corteza más células reticulares epiteliales (CRE); estas células son CRE de tipo II. La población celular más sobresaliente de la corteza está compuesta de timocitos *(puntas de flecha)* que son linfocitos T inmunocompetentes (×540).

Tabla 12.6

Células reticulares epiteliales del timo y su función

Tipo celular	Localización	Función
I	Corteza	Separa la corteza de la cápsula de tejido conjuntivo y las trabéculas, y rodea los elementos vasculares en la corteza. Estas células forman uniones herméticas entre sí, aislando completamente la corteza tímica del resto del cuerpo, y participan en la formación de la barrera hematotímica
II	Zona media de la corteza	Sus prolongaciones forman un retículo celular que subdivide la corteza tímica en pequeños compartimentos llenos de linfocitos. Expresan moléculas MHC-I y MHC-II formando complejos con epítopos propios y ponen a prueba la capacidad de reconocimiento de lo propio de los linfocitos T
III	Cara cortical de la unión corticomedular	Participan en la formación de uniones herméticas entre sí y con las células epiteliales reticulares de tipo IV de la médula, aislando la corteza de la médula. Expresan moléculas MHC-I y MHC-II unidas a epítopos propios y ponen a prueba la capacidad de reconocimiento de lo propio de los linfocitos T
IV	Cara medular de la unión corticomedular	Participan en la formación de uniones herméticas entre sí y con las células reticulares epiteliales de tipo III de la corteza, aislando la corteza de la médula
V	Médula	Forman el retículo celular de la médula y proporcionan un compartimento para los linfocitos T
VI	Médula	Forman corpúsculos tímicos en forma de remolino (corpúsculos de Hassall) donde quizás se eliminan los linfocitos T; también sintetizan y liberan linfopoyetina estromal tímica, la molécula de señalización que participa en el desarrollo de los linfocitos T reguladores

MHC, complejo mayor de histocompatibilidad.

Las **células de tipo I** separan la corteza de la cápsula de tejido conjuntivo y las trabéculas, y rodean los elementos vasculares de la corteza. Estas células forman uniones estrechas entre sí, lo que aísla completamente la corteza tímica del resto del organismo. Los núcleos de las células de tipo I son polimorfos y tienen unos nucléolos bien definidos.

Las **células de tipo II** están localizadas en la zona media de la corteza. Estas células tienen prolongaciones largas y anchas en forma de manguito que forman entre sí uniones desmosoma. Estas prolongaciones forman un retículo celular que subdivide la corteza tímica en pequeños compartimentos llenos de linfocitos. Los núcleos de las células de tipo II son estructuras grandes y pálidas con poca heterocromatina. El citoplasma también es pálido y rico en tonofilamentos.

Las **células de tipo III** se localizan en la zona profunda de la corteza y en la unión corticomedular. El citoplasma y los núcleos de estas células son más densos que los de las células reticulares epiteliales de tipos I y II. El RER de las células de tipo III tiene cisternas dilatadas, lo que es indicativo de la síntesis de proteínas. Las células reticulares epiteliales de tipo III tienen prolongaciones anchas en forma de manguitos que forman compartimentos llenos de linfocitos. Estas células participan en la formación de uniones estrechas entre sí y con las células reticulares epiteliales de la médula; esto aísla la corteza de la médula.

Estos tres tipos de células reticulares epiteliales aíslan completamente la corteza tímica e impiden de esta manera que los linfocitos T en desarrollo contacten con antígenos extraños. Las células de tipos II y III, así como las **células interdigitales** procedentes de la médula ósea **(APC)** presentan **antígenos propios** y moléculas **MHC-I** y **MHC-II** a los linfocitos T en desarrollo. Los linfocitos T en desarrollo cuyos TCR reconocen proteínas propias o cuyas moléculas CD4 o CD8 no pueden reconocer moléculas MHC-I o MHC-II se ven forzados a entrar

en apoptosis antes de que puedan abandonar la corteza. El 98% de los linfocitos T en desarrollo mueren en la corteza y son fagocitados por los macrófagos residentes, que se denominan ***macrófagos corporales tingibles.*** Los timocitos que sobreviven entran en la médula del timo como linfocitos T-I *(linfocitos T de una sola positividad).* Desde allí (o desde la unión corticomedular) se distribuyen por los órganos linfoides secundarios a través del sistema vascular.

Médula

La médula se caracteriza por la presencia de los corpúsculos de Hassall; todos los timocitos de la médula son linfocitos T inmunocompetentes.

La **médula** tímica se tiñe mucho menos que la corteza, porque su población linfocítica no es tan abundante y también porque alberga macrófagos, células dendríticas y una pequeña población de linfocitos B y un gran número de células reticulares epiteliales de origen endotelial (v. figs. 12.5, 12.6 y 12.9). Hay tres tipos de células reticulares epiteliales en la médula (v. tabla 12.6).

Las **células de tipo IV** se encuentran estrechamente asociadas a las células de tipo III de la corteza y ayudan en la formación de la unión corticomedular. Los núcleos de estas células tienen una gruesa red de cromatina y el citoplasma se tiñe de oscuro y es rico en tonofilamentos.

Las **células de tipo V** forman el retículo celular de la médula. Los núcleos de estas células son polimorfos, con una red de cromatina perinuclear bien definida y un nucléolo visible.

Las **células de tipo VI** forman la estructura más característica de la médula tímica. Estas grandes células se tiñen escasamente y se aproximan entre sí formando unos **corpúsculos tímicos** en forma de espiral **(corpúsculos de Hassall),** cuyo número aumenta con la edad (v. figs. 12.5, 12.6 y 12.9). Las células de tipo VI pueden cronificarse e incluso calcificarse. La función de los corpúsculos tímicos no se conoce bien, aunque podría ser donde mueren los linfocitos T en la médula, y se ha demostrado que son las células reticulares epiteliales de tipo VI de los corpúsculos de Hassall las que fabrican la linfopoyetina estromal tímica, una molécula de señalización que actúa en el desarrollo del linfocito Treg. Se ha sugerido que, una vez que las células reticulares epiteliales medulares dejan de expresar el factor de transcripción AIRE (regulador autoinmunitario), se convierten en células de tipo VI y forman los corpúsculos de Hassall.

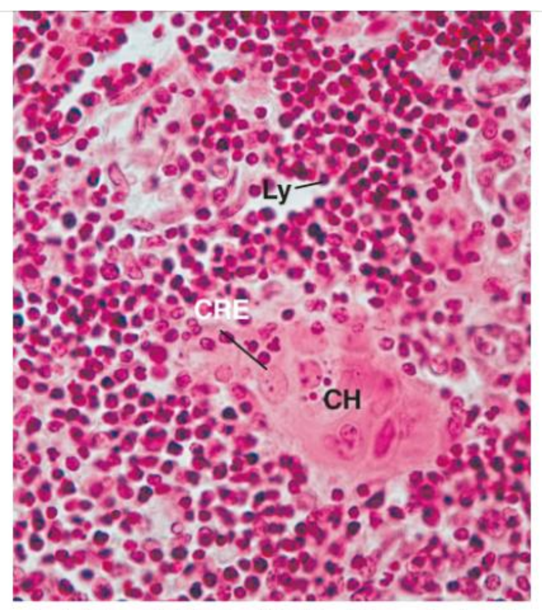


FIG. 12.9 Micrografía a gran aumento de un corpúsculo de Hassall (CH) de la médula tímica. Estos corpúsculos están compuestos de células reticulares epiteliales (CRE) de tipo VI. Obsérvense los numerosos linfocitos (Ly) en la médula (×540).

Aporte vascular

El aporte vascular cortical forma una barrera hematotímica muy sólida que evita que los linfocitos T en desarrollo contacten con macromoléculas que viajan por la sangre.

El timo recibe numerosas arterias pequeñas que entran en la cápsula y se distribuyen por el órgano a través de las trabéculas existentes entre lóbulos adyacentes. Las ramas de estos vasos no acceden a la corteza directamente; en cambio, desde las trabéculas, entran en la unión corticomedular, donde forman lechos capilares que penetran en la corteza.

Los capilares de la corteza son de tipo **continuo,** poseen una gruesa lámina basal y están rodeados por células reticulares epiteliales de tipo I que forman una **barrera hematotímica.** De esta forma, los linfocitos T en desarrollo de la corteza están protegidos del contacto con macromoléculas transportadas por la sangre. Sin embargo, se permite a las propias macromoléculas atravesar la barrera hematotímica (probablemente controlado por las células reticulares epiteliales), posiblemente para eliminar los linfocitos T programados contra antígenos propios. La red capilar cortical drena en vénulas pequeñas en la médula.

Los linfocitos T recién formados todavía incompetentes inmunitariamente que llegan desde la médula ósea abandonan los vasos en la unión corticomedular y migran hacia la periferia de la corteza. A medida que estas células maduran, se trasladan a zonas más profundas de la corteza y entran en la médula como **linfocitos T de una sola positividad (linfocitos T-I),** que son células inmunocompetentes inactivas. Conforme dejan la médula tímica a través de venas que drenan en el timo, se denominan **linfocitos T vírgenes.**

Histofisiología del timo

La principal función del timo es instruir a los linfocitos T inmunocompetentes a adquirir la inmunocompetencia.

A medida que linfocitos T en desarrollo proliferan extensamente en la corteza, empiezan a expresar sus marcadores de superficie y se comprueba su capacidad para reconocer los **epítopos** y **moléculas del MHC propias.** Los linfocitos T incapaces de reconocer las propias moléculas MHC-I y MHC-II son eliminados por apoptosis. Además, también se eliminan los linfocitos T cuyos TCR están programados frente a macromoléculas propias.

Las células reticulares epiteliales del timo producen el factor de transcripción conocido como **AIRE** y la citocina **linfopoyetina estromal tímica.** Estos factores facilitan la activación de la célula dendrítica, así como la proliferación y maduración del linfocito T, como la expresión de sus marcadores de superficie y su diferenciación en los subtipos de linfocitos T. Además, hormonas procedentes del exterior del timo, especialmente las gónadas y la hipófisis, las glándulas tiroides y suprarrenal, influyen en la maduración del linfocito T. Los efectores más potentes son: 1) los **corticoides suprarrenales,** que reducen el número de linfocitos T en la corteza tímica; 2) la **tiroxina,** que estimula las células reticulares epiteliales corticales para facilitar la actividad de los linfocitos T y NK, y 3) la **somatotropina,** que promueve el desarrollo del linfocito T en la corteza tímica.

Correlaciones clínicas

La ausencia congénita del timo se llama **síndrome de DiGeorge.** Se debe a la deleción de una pequeña porción del cromosoma 22, con la consiguiente pérdida de unas 3 docenas de genes localizados cerca del centro de este cromosoma. Los pacientes con esta enfermedad presentan varios cuadros, entre los que destacan: retraso del desarrollo, defectos cardíacos (como tetralogía de Fallot), pérdida auditiva y riñones anormales. También presentan trastornos inmunitarios, ya que no pueden producir linfocitos T, por lo que sus respuestas inmunitarias celulares no son funcionales. Estos pacientes mueren a edad temprana tras una infección. Puesto que estos pacientes tampoco tienen glándulas paratiroides, la muerte también puede deberse a tetania.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son pequeñas estructuras ovales encapsuladas que se interponen en el camino de los vasos linfáticos para servir de filtro eliminando bacterias y otras sustancias extrañas de la linfa.

Los **ganglios linfáticos** se localizan en varias regiones del cuerpo, pero son más prevalentes en el cuello, las axilas, las ingles, a lo largo de los vasos principales y en las cavidades corporales. Su parénquima está compuesto de grupos de linfocitos T y B, APC, macrófagos, células dendríticas, células dendríticas foliculares y células del estroma. Estas células linfocíticas reaccionan frente a antígenos generando una respuesta inmunitaria en la que los macrófagos fagocitan bacterias y otros microorganismos que entran en el ganglio linfático a través de la linfa.

Cada ganglio linfático es una estructura relativamente pequeña y blanda de menos de 3 cm de diámetro. Tienen una cápsula de tejido conjuntivo fibroso, habitualmente rodeada de tejido adiposo (figs. 12.10 y 12.11). Los ganglios linfáticos tienen una superficie convexa perforada por **vasos linfáticos aferentes** con **válvulas,** lo que asegura que la linfa fluye en una dirección, entrando en la sustancia del ganglio. La superficie cóncava del ganglio, el **hilio,** es el lugar de entrada y salida de las arterias y las venas. Además, la linfa abandona el ganglio a través de los **vasos linfáticos eferentes,** que se localizan también en el hilio. Los vasos linfáticos eferentes tienen válvulas que impiden el retroceso de la linfa hacia el ganglio.

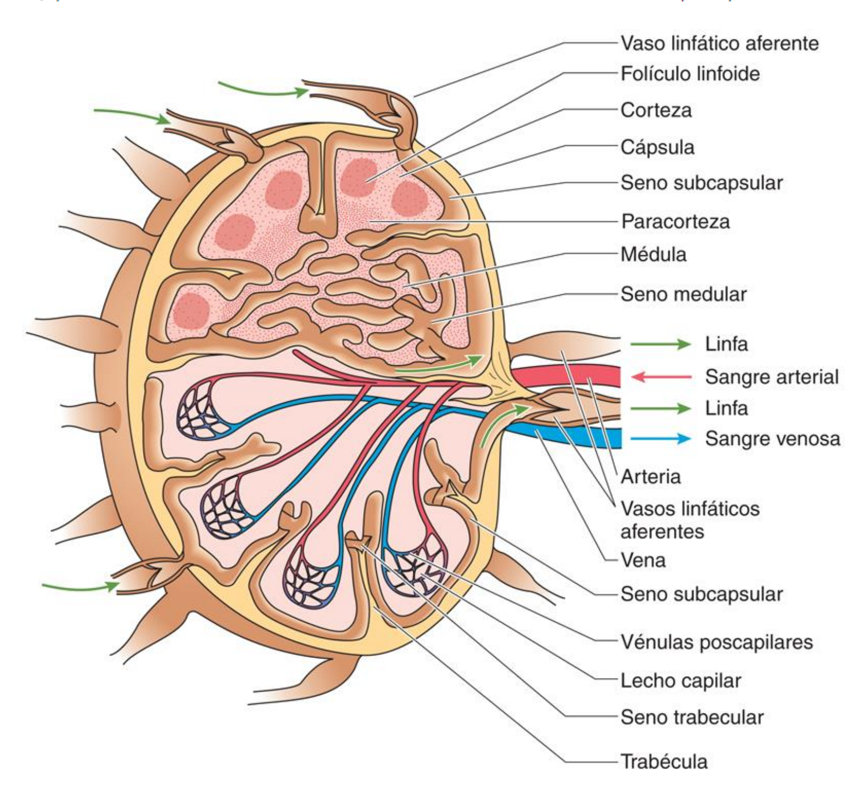


FIG. 12.10 Diagrama esquemático de un ganglio linfático típico.

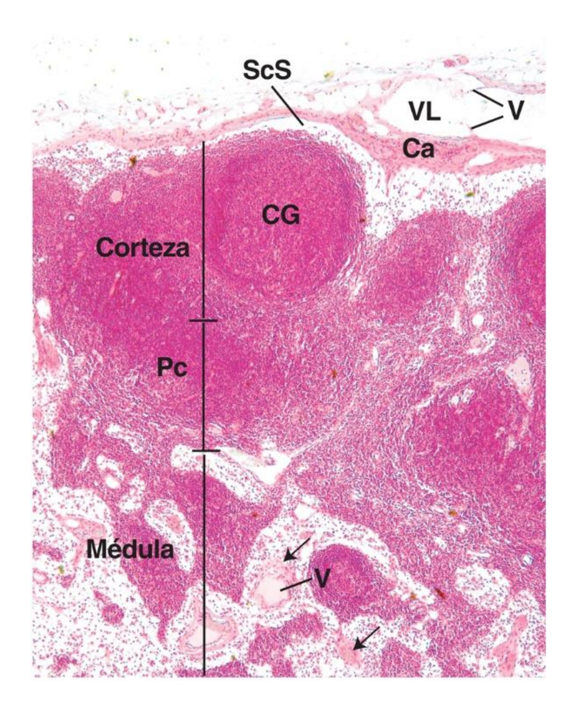


FIG. 12.11 Micrografía a muy bajo aumento de la cápsula, la corteza, la paracorteza (Pc) y de una porción de la médula de un ganglio linfático. Obsérvese la cápsula colagenosa densa e irregular (Ca) con un vaso linfático (VL), cuyas válvulas (V) aseguran que la linfa entra en el seno subcapsular (ScS) del ganglio linfático y que no refluye hacia el vaso. Obsérvese que el ganglio linfático tiene un centro germinal (CG) muy grande. La médula está repleta de venas (V) y arteriolas *(flechas)* (×14).

En el estudio histológico, un ganglio linfático se subdivide en tres regiones: corteza, paracorteza y médula. Las tres regiones tienen un gran número de sinusoides, espacios grandes recubiertos de endotelio a través de los cuales la linfa se filtra.

Corteza

La corteza del ganglio linfático se subdivide en compartimentos incompletos que albergan folículos linfoides primarios y secundarios ricos en linfocitos B.

La **cápsula** de tejido conjuntivo denso e irregular emite **trabéculas** al interior del ganglio linfático, subdividiendo la región externa de la **corteza** en compartimentos incompletos. Estas regiones compartimentadas se extienden a lo largo de toda la periferia del ganglio hasta la vecindad del hilio (figs. 12.12 y 12.13; v. fig. 12.10). La cápsula está engrosada en el hilio y, a medida que los vasos entran en la sustancia del ganglio, se rodean de una vaina de tejido conjuntivo derivada de la cápsula. Suspendida de la cápsula y de las trabéculas hay una red tridimensional de **tejido conjuntivo reticular** que forma la arquitectura de todo el ganglio linfático.

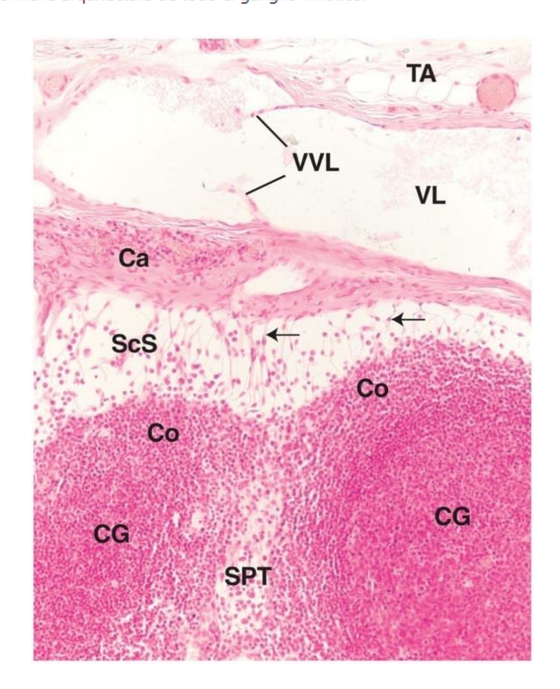


FIG. 12.12 Micrografía a mayor aumento de la figura 12.11 que muestra que la cápsula (Ca) está rodeada de tejido adiposo (TA). Las válvulas (VVL) del vaso linfático (VL) retrasan el flujo retrógrado de la linfa. Obsérvese que las células reticulares estrelladas *(flechas)* en el seno subcapsular (ScS) abarcan el seno para ralentizar el flujo de la linfa. Los senos paratrabeculares (SPT) reciben linfa desde el seno subcapsular. La corona (Co) y el centro germinal (CG) de los ganglios linfáticos están bien diferenciados (×132).

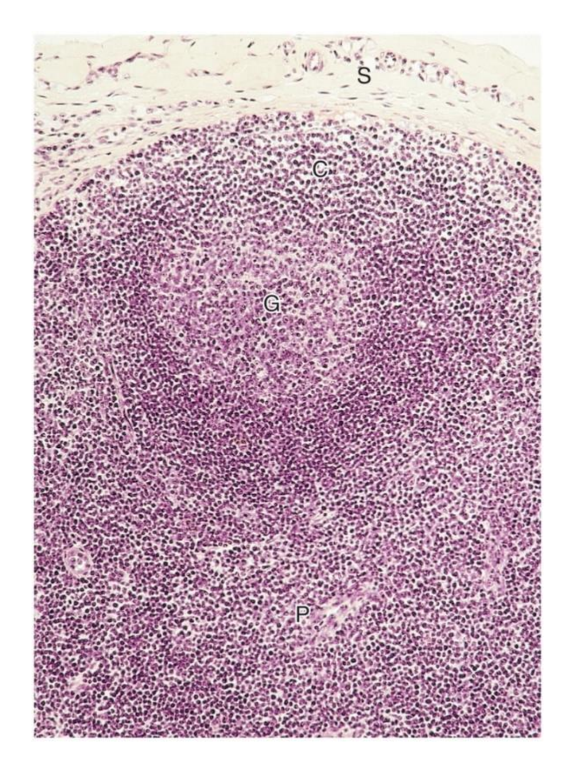


FIG. 12.13 Micrografía de la corteza del ganglio linfático que muestra el seno subcapsular (S), un ganglio linfático secundario con su corona (C), un centro germinal (G) y la paracorteza (P) (×132).

Correlaciones clínicas

En presencia de antígenos o bacterias, los linfocitos del ganglio linfático proliferan con rapidez y el ganglio puede incrementar varias veces su tamaño normal, haciéndose duro y palpable y a veces doloroso al tacto.

Los **vasos linfáticos aferentes** perforan la cápsula en la superficie convexa del ganglio y vacían la linfa en el **seno subcapsular,** que se localiza justo por debajo de la cápsula. Este seno se continúa con los **senos corticales (senos paratrabeculares)** que discurren paralelos a las trabéculas y transportan la linfa a los **senos medulares,** para entrar finalmente en los **vasos linfáticos eferentes.** Estos senos tienen una red de **células reticulares estrelladas,** cuyas prolongaciones contactan con las de otras células y el epitelio plano (escamoso) simple de tipo endotelial. Las fibras de colágeno, cubiertas por prolongaciones de las células reticulares, forman una membrana laxa en la luz de los senos, lo que reduce la velocidad del flujo de la linfa y crea turbulencias. Esto proporciona a los **macrófagos,** unidos a las células reticulares estrelladas, la oportunidad de fagocitar material particulado extraño. Hay otros conductos que permiten a la linfa fluir desde el seno subcapsular, así como desde los senos paratrabeculares, a los **conductos perivenulares** que rodean las **vénulas de endotelio alto** (**HEV,** *high endothelial venules*) de la paracorteza. Estos conductos se conocen como ***conductos de células reticulares fibroblásticas*** porque están formados por **células reticulares fibroblásticas.** Permiten el movimiento rápido de material a través del ganglio linfático. Estos conductos están rodeados de células dendríticas y de una población muy densa de **linfocitos T vírgenes** que han entrado en la paracorteza a través de las HEV. Los linfocitos T vírgenes son sobre todo **linfocitos T_H,** aunque también hay **CTL.** La población de CTL aumenta mucho durante la infección vírica.

Folículos linfoides

Hay dos tipos de folículos linfoides: primarios y secundarios. Los folículos linfoides secundarios tienen un centro germinal.

Los compartimentos incompletos dentro de la corteza albergan **folículos linfoides primarios,** que son agregados esféricos de **linfocitos B** (linfocitos B vírgenes y de memoria) agrupados alrededor de **células dendríticas foliculares** (**FDC,** *follicular dendritic cells*) cuyas prolongaciones contactan con las de las FDC vecinas para formar una red tridimensional. Estos linfocitos B se encuentran en el proceso de entrar o de abandonar el ganglio linfático (v. figs. 12.10 a 12.13). Además de los linfocitos B, también hay algunos linfocitos T. Con frecuencia, los centros de los folículos linfoides se tiñen poco y albergan **centros germinales;** estos nódulos se denominan también ***folículos linfoides secundarios.*** Estos se forman solamente en respuesta a una exposición antigénica. Se cree que son los lugares donde se forman los **linfocitos B de memoria** y las **células plasmáticas.**

La región periférica del centro germinal del folículo linfoide está compuesta de una acumulación densa de pequeños linfocitos que se alejan de su lugar de origen dentro del centro germinal. Esta región periférica se llama **corona (manto).**

Los centros germinales tienen tres zonas: una zona oscura, una zona clara basal y una zona clara apical. La **zona oscura** es de intensa proliferación de linfocitos B muy próximos (que no poseen Igs). Estas células, conocidas como **centroblastos,** migran a la **zona basal clara,** expresan Igs, cambian la clase de inmunoglobulina y progresan a centrocitos. Los **centrocitos** se exponen a las **células dendríticas foliculares** portadoras de antígeno y sufren una hipermutación para hacerse más eficaces en la formación de anticuerpos frente al antígeno. Las células que no sintetizan las Igs adecuadas son forzadas a la apoptosis y sus restos son destruidos por los macrófagos. Los centrocitos recién formados que sobreviven entran en la **zona clara apical,** donde se convierten en **linfocitos B de memoria** o **células plasmáticas,** y después abandonan el folículo secundario.

Paracorteza

La región del ganglio linfático entre la corteza y la médula es la paracorteza. Alberga sobre todo linfocitos T y células reticulares fibroblásticas, y es la zona del ganglio linfático dependiente del timo.

La **paracorteza** es una región rica en linfocitos T que se localiza entre la médula y la región rica en folículos de la corteza (figs. 12.11, 12.13 y 12.14). Las APC (p. ej., células de Langerhans procedentes de la piel o células dendríticas procedentes de la mucosa) migran a la región de la **paracorteza** del ganglio linfático para presentar su complejo epítopo-MHC-II a los linfocitos T cooperadores. Si los linfocitos T cooperadores se activan, proliferan, lo que incrementa la anchura de la paracorteza hasta tal punto que puede introducirse mucho en la médula. Los linfocitos T recién formados migran a los senos medulares, abandonan el ganglio linfático y pasan a la zona de actividad antigénica.

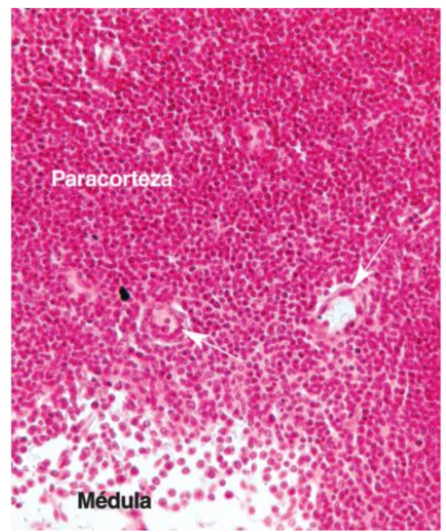


FIG. 12.14 Ampliación a mayor aumento de la paracorteza de un ganglio linfático. Obsérvense los vasos endoteliales altos *(flechas)*, donde los linfocitos abandonan el sistema circulatorio para entrar al ganglio linfático. Obsérvese que la paracorteza es mucho más celular que la médula (×270).

Las **HEV (vénulas poscapilares)** se localizan en la paracorteza. Los linfocitos abandonan el torrente vascular al migrar entre las células cuboideas de este endotelio y entrar en la sustancia del ganglio linfático. Los linfocitos B migran a la corteza externa, mientras que la mayoría de los linfocitos T permanecen en la paracorteza.

La membrana plasmática del linfocito expresa moléculas de superficie, conocidas como **selectinas,** que ayudan a la célula a reconocer las células endoteliales de las HEV y le permiten rodar a lo largo de su superficie. Cuando el linfocito contacta con otras moléculas de señalización localizadas en la membrana plasmática de la célula endotelial, las selectinas se activan, se unen fuertemente a la célula endotelial y detienen la rodadura del linfocito. Entonces, gracias a la **diapédesis,** el linfocito migra entre las células endoteliales cuboideas hasta dejar la luz de la vénula poscapilar y entrar en el parénquima del ganglio linfático (v. cap. 10; fig. 10.8).

Médula

La médula está compuesta de grandes y tortuosos senos linfáticos rodeados de células linfocíticas que se organizan en grupos conocidos como cordones medulares.

Las células de los **cordones medulares** (linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) forman parte de una red de fibras y células reticulares (figs. 12.15 y 12.16; v. fig. 12.10). Los linfocitos migran desde la corteza para entrar en los senos medulares, desde donde entran en los vasos linfáticos eferentes para abandonar el ganglio linfático. Las secciones histológicas de la médula también muestran la presencia de trabéculas, que surgen de la cápsula engrosada en el hilio y llevan los vasos sanguíneos que entran y salen del ganglio linfático.

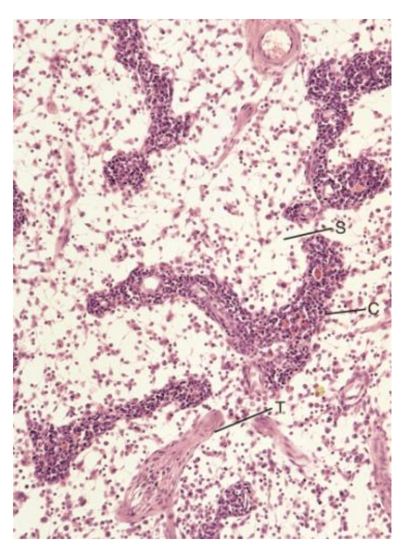


FIG. 12.15 Micrografía de la médula del ganglio linfático con sus sinusoides medulares (S), sus cordones medulares (C) y trabéculas (T) (×132).

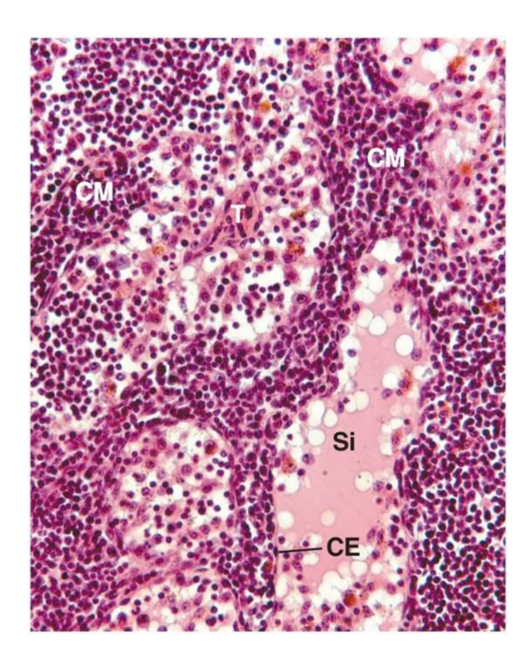


FIG. 12.16 Micrografía a gran aumento de la médula de un ganglio linfático. Obsérvese que los cordones medulares (CM) están compuestos de un gran número de linfocitos estrechamente empaquetados, células plasmáticas y macrófagos. Las células endoteliales (CE) revisten los sinusoides (Si) y las trabéculas (T) transportan vasos sanguíneos hacia el interior y el exterior del ganglio linfático (×540).

Vascularización del ganglio linfático

El aporte arterial entra en la sustancia de los ganglios linfáticos por el hilio. Los vasos discurren a través de la médula dentro de las trabéculas y se hacen cada vez más pequeños a medida que reparten ramas. Finalmente pierden su vaina de tejido conjuntivo, viajan dentro de la sustancia de los cordones medulares y contribuyen a la formación de lechos capilares medulares. Las pequeñas ramas de las arterias continúan en los cordones medulares hasta que alcanzan la corteza. Aquí forman un lecho capilar cortical, que drena en las **vénulas poscapilares.** La sangre de las vénulas poscapilares drena en venas de mayor tamaño, que salen del ganglio linfático en el hilio.

Histofisiología de los ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos filtran la linfa, segregan los linfocitos T y B y actúan como un lugar de reconocimiento del antígeno.

Los ganglios linfáticos actúan atrayendo a los linfocitos B y T a sus respectivas zonas de residencia en la corteza, lo que proporciona un lugar donde combatir los antígenos y eliminar partículas extrañas de la linfa que entra en el ganglio.

Con el fin de atraer a los linfocitos B y T a su correcta localización en la corteza, las células del estroma liberan factores conocidos como **quimiocinas quimiotácticas para los linfocitos** (**CCL,** *chemotactic chemokines for lymphocytes*), que son específicas para atraer los **linfocitos B** y las **células dendríticas foliculares,** así como CCL, que son específicas para atraer los **linfocitos T** y las **células dendríticas.** Ambos tipos de quimiocinas son liberadas por las células del estroma y se unen a la superficie luminal de las células endoteliales de las **vénulas poscapilares (vénulas de endotelio alto; HEV).** A medida que los linfocitos T y las células dendríticas, por un lado, y los linfocitos B y las células dendríticas foliculares, por otro, alcanzan estas células endoteliales cubiertas de quimiocinas, se unen a ellas, atraviesan los espacios intercelulares, dejan la luz del vaso sanguíneo, entran en el estroma de la corteza del ganglio linfático y atraídas por sus respectivas quimiocinas llegan hasta la paracorteza (en el caso de los linfocitos T y las células dendríticas) o hasta los folículos linfoides (en el caso de los linfocitos B y las células dendríticas foliculares). En la paracorteza, determinadas células dendríticas y del estroma expresan **AIRE,** un factor de transcripción que actúa forzando a la **apoptosis** a aquellos linfocitos T que escaparon del timo, aunque reconozcan lo propio.

A medida que la linfa entra en el ganglio linfático, el flujo se reduce, lo que da más tiempo a los macrófagos que residen en los senos (o tienen sus prolongaciones en ellos) para fagocitar partículas extrañas. De esta manera se elimina el 99% de las sustancias indeseables presentes en la linfa.

Los ganglios linfáticos también actúan en los lugares de reconocimiento del antígeno, porque las APC que contactan con antígenos migran al ganglio linfático más cercano y presentan su complejo epítopo-MHC a los linfocitos. Además, los antígenos que han entrado en el ganglio linfático son atrapados por las **células dendríticas foliculares** y por los **linfocitos B** que están en el folículo linfoide o migrando y reconocen al antígeno.

Si el antígeno es reconocido y activa un linfocito B, ese linfocito migra al **folículo linfoide primario** y prolifera, formando un centro germinal, y el folículo linfoide primario se convierte en lo que se conoce como un **folículo linfoide secundario.** Las células recién formadas se diferencian en linfocitos B de memoria y en células plasmáticas, abandonan la corteza para entrar en la médula y forman cordones medulares. Alrededor del 10% de las células plasmáticas recién formadas permanecen en la médula y liberan anticuerpos en los senos medulares. El resto de las células plasmáticas entran en los senos y van a la médula ósea, donde continúan sintetizando anticuerpos hasta que mueren. Algunos linfocitos B de memoria permanecen en los folículos linfoides primarios de la corteza, pero la mayoría abandonan el ganglio linfático para residir en otros órganos linfoides secundarios. Por tanto, si se produce una segunda exposición al mismo antígeno, se dispone de un gran número de linfocitos de memoria para desencadenar una respuesta secundaria rápida y potente.

La mayoría de las respuestas inmunitarias del linfocito T dependen de células dendríticas portadoras de epítopos que migran a los ganglios linfáticos, progresan después hasta la paracorteza y allí presentan su complejo epítopo-MHC a los linfocitos T. Los linfocitos T que reconocen el complejo epítopo-MHC se activan e inician una respuesta inmunitaria celular.

Correlaciones clínicas

Los ganglios linfáticos se localizan a lo largo de las vías de los vasos linfáticos formando una cadena de ganglios linfáticos, de modo que la linfa fluye de uno a otro. Por esta razón, la infección puede propagarse y las células malignas metastatizar a lo largo de una cadena de ganglios hasta regiones remotas del cuerpo.

Bazo

El bazo, el órgano linfoide más grande del cuerpo, está revestido de una cápsula de tejido conjuntivo colagenoso. Tiene una superficie convexa y una cara cóncava, conocida como hilio.

El **bazo,** el órgano linfoide más grande del cuerpo, pesa unos 150 g en un adulto y se localiza en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal. Su cápsula de tejido conjuntivo fibroelástico denso e irregular, que en ocasiones alberga **células musculares lisas,** está completamente rodeada de peritoneo visceral que proporciona una superficie muy lisa al bazo. El bazo actúa no solo como un lugar de formación de anticuerpos y de proliferación de linfocitos T y B, sino también como filtro de la sangre y en la destrucción de eritrocitos y plaquetas viejas. Durante el desarrollo fetal, el bazo es un órgano hematopoyético. Si es necesario, puede reanudar esa función en un adulto. Además, en algunos animales (pero no en los seres humanos), el bazo también actúa como reservorio de eritrocitos, que puede liberar a la circulación cuando es necesario.

El bazo tiene una superficie convexa, así como una cara cóncava, conocida como ***hilio.*** La cápsula del bazo está engrosada en el hilio y es aquí por donde entran las arterias y las fibras nerviosas acompañantes, y por donde salen las venas y los vasos linfáticos.

Correlaciones clínicas

Una anomalía congénita relativamente frecuente es la presencia de **bazos accesorios (esplénulos),** por la que aparecen varios bazos pequeños además del bazo grande. Miden aproximadamente 1 cm de diámetro (aunque pueden superar los 2-3 cm), tienen una histología idéntica a la del bazo, no generan problemas en los individuos sanos y aparecen en el 10-15% de la población. El único problema que presentan estas estructuras accesorias es el hecho de que tengan que extirparse por motivos médicos, como sucede en los pacientes con púrpura trombocitopénica inmunitaria o esferocitosis hereditaria. Si la esplenectomía no incluye los bazos accesorios, la cirugía no curará el cuadro médico, ya que los bazos accesorios asumirán las funciones del bazo extirpado.

Las trabéculas, que nacen en la cápsula, llevan vasos sanguíneos de entrada y salida al parénquima del bazo (fig. 12.17). Histológicamente, el bazo muestra una red tridimensional de **fibras reticulares** y de células reticulares asociadas. La red de fibras reticulares está unida a la cápsula y a las trabéculas, formando el entramado arquitectónico de este órgano (fig. 12.18).

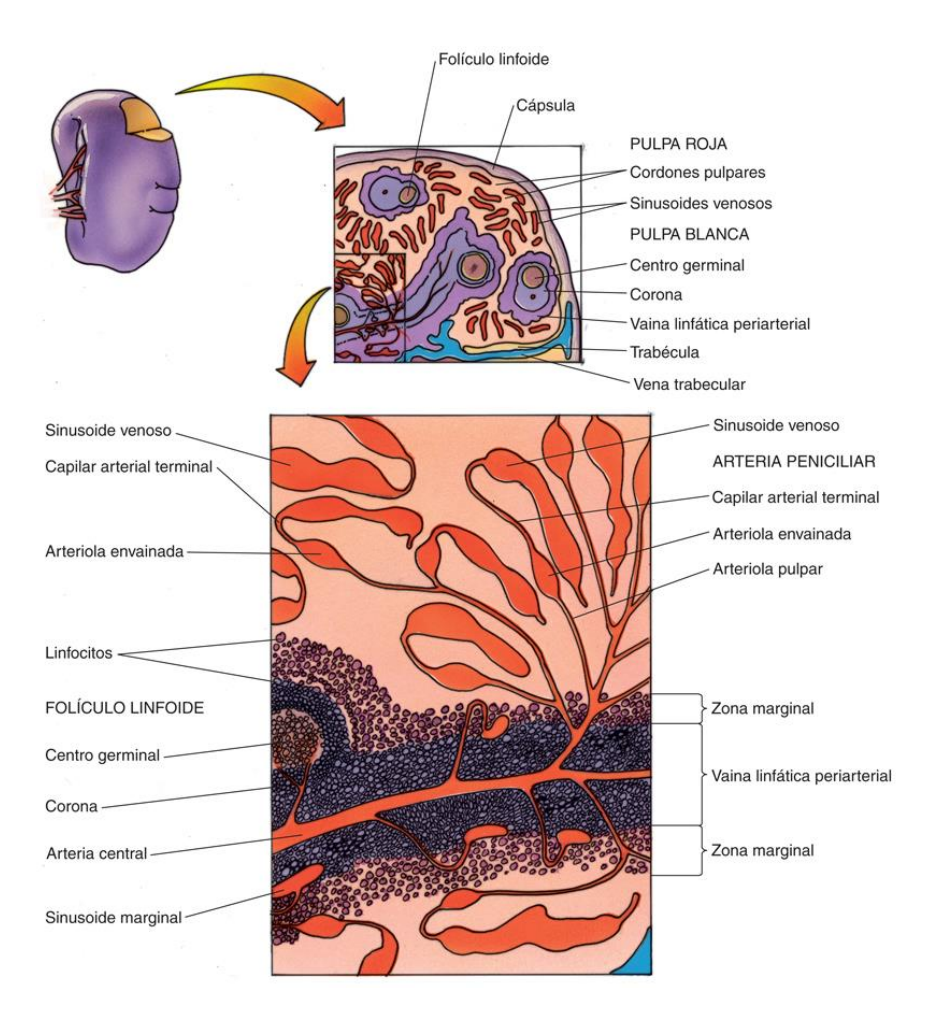


FIG. 12.17 Diagrama esquemático del bazo. *Arriba,* imagen a bajo aumento de la pulpa blanca y de la pulpa roja. *Abajo,* imagen a gran aumento de la arteriola central y sus ramas.

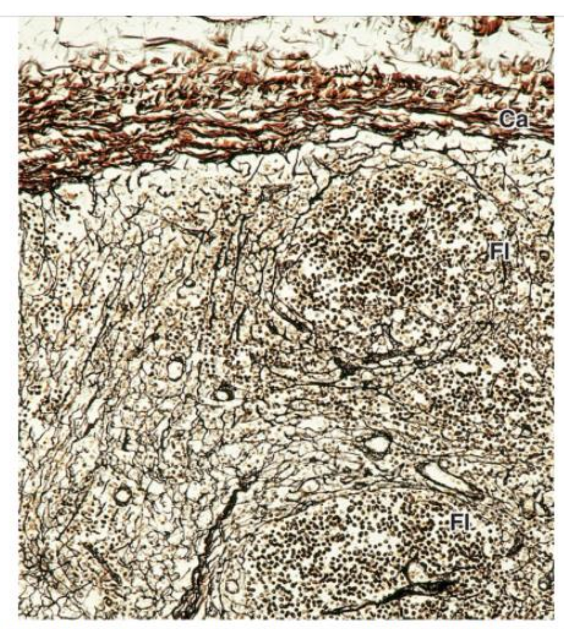


FIG. 12.18 Micrografía de la arquitectura reticular del bazo. Obsérvense la cápsula (Ca) y el folículo linfoide (Fl). Tinción argéntica (×132).

Los intersticios de la red reticular tisular están ocupados por los **senos venosos,** trabéculas que llevan vasos sanguíneos y parénquima esplénico. La superficie de corte de un bazo fresco muestra zonas grises rodeadas de zonas rojas; las primeras se denominan ***pulpa blanca*** y las últimas se conocen como ***pulpa roja.*** La pulpa blanca está compuesta sobre todo por linfocitos, y la pulpa roja por senos venosos y cordones esplénicos, que son tejido conjuntivo reticular laxo. Al contrario que los ganglios linfáticos, el bazo no tiene corteza ni médula, ni tampoco vasos linfáticos subsidiarios.

Para entender la organización y función del bazo es fundamental comprender su aporte sanguíneo.

Aporte vascular del bazo

El bazo recibe su irrigación de la arteria esplénica y drena la sangre en la vena esplénica; ambos vasos entran en el bazo y lo abandonan por el hilio.

La arteria esplénica da lugar a varias ramas de forma repetida a medida que perfora la cápsula de tejido conjuntivo en el hilio del bazo. Las ramas de estos vasos, las **arterias trabeculares,** se introducen en la sustancia del bazo por trabéculas de un tamaño cada vez menor (v. fig. 12.17). Cuando las arterias trabeculares se reducen a unos 0,2 mm de diámetro, abandonan las trabéculas. La túnica adventicia de estos vasos se organiza de forma laxa y se rodea de una vaina de linfocitos, la **vaina linfática periarterial** (**PALS,** *periarterial lymphatic sheath*). Puesto que el vaso ocupa el centro de la PALS, se denomina ***arteria central (arteriola central).*** Las ramas de la arteria central, conocidas como ***arteriolas foliculares,*** irrigan los folículos linfoides del bazo.

En su terminación, la arteria central pierde su vaina linfática y se subdivide en varias ramas paralelas cortas, conocidas como ***arterias penicilares,*** que penetran en la pulpa roja. Estas arterias tienen tres zonas: 1) la **arteriola de la pulpa;** 2) la **arteriola envainada** (una región engrosada del vaso rodeada de una vaina de macrófagos, la vaina de Schweigger-Seidel), y 3) los **capilares arteriales terminales.**

Aunque se sabe que los capilares arteriales terminales llevan la sangre a los senos esplénicos, el método de transporte no se conoce totalmente, lo que ha conducido a la formulación de tres teorías sobre la circulación en el bazo: 1) la circulación cerrada; 2) la circulación abierta, y 3) una combinación de las dos teorías anteriores.

Los partidarios de la **teoría de la circulación cerrada** creen que el recubrimiento endotelial de los capilares arteriales terminales se continúa con el endotelio del seno (figs. 12.19 y 12.20). Los investigadores que suscriben la **teoría de la circulación abierta** creen que los capilares arteriales terminales finalizan antes de alcanzar los sinusoides y que la sangre de estos vasos se filtra a través de la pulpa roja hacia los senos. Otros investigadores creen que algunos vasos conectan con los sinusoides, donde otros vasos terminan como conductos abiertos en la pulpa roja, lo que indica que el bazo tiene un **sistema de circulación abierto y otro cerrado.**

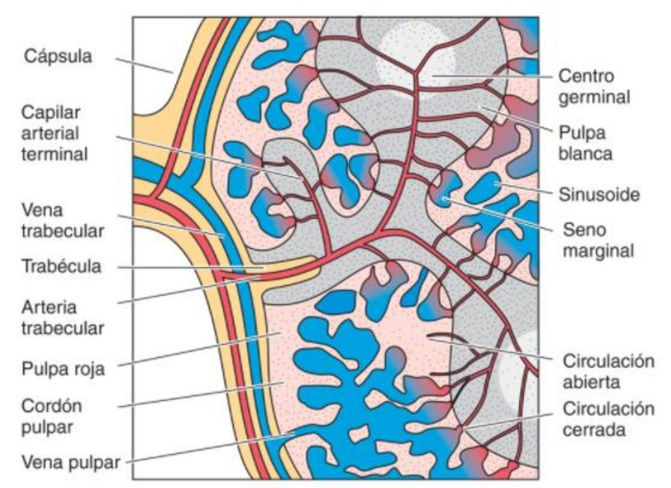


FIG. 12.19 Diagrama de la circulación abierta y cerrada en el bazo.

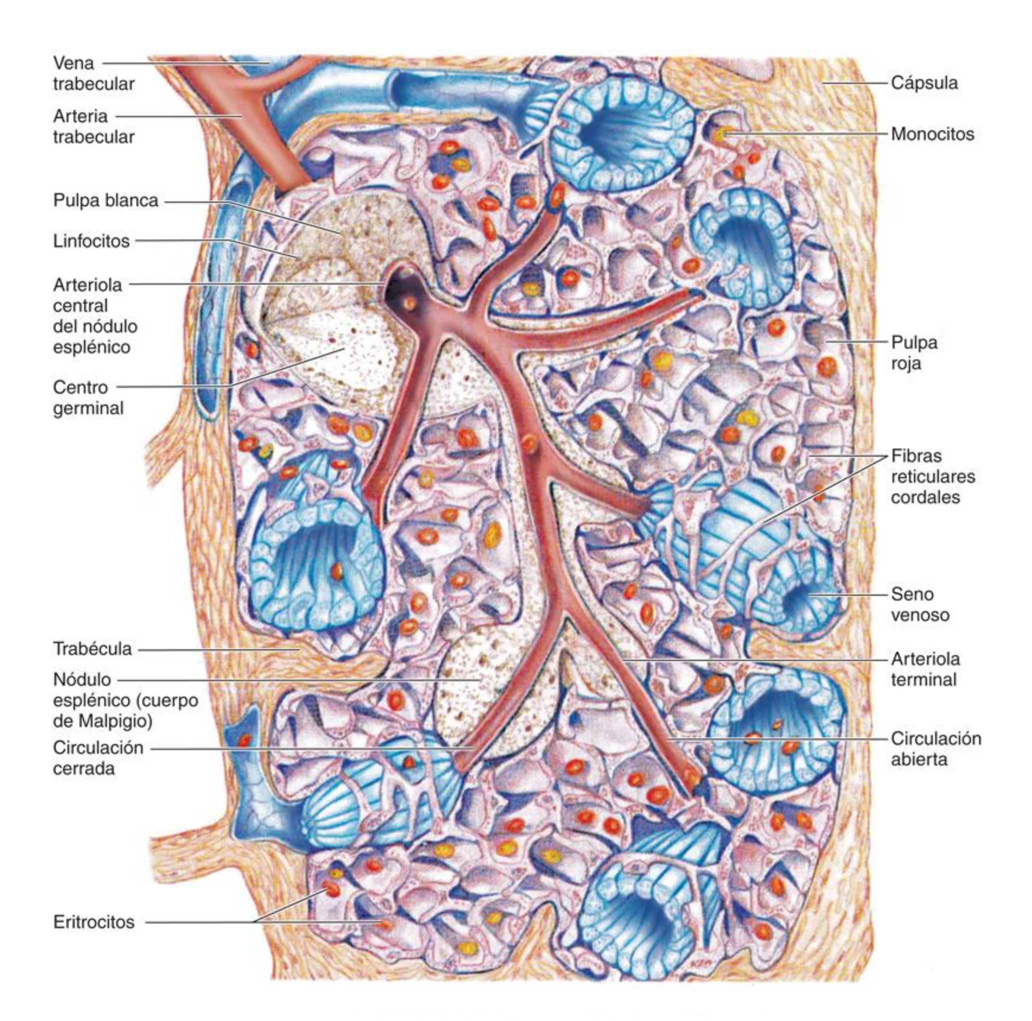


FIG. 12.20 Representación esquemática de un lóbulo esplénico. La pulpa blanca consta de nódulos y agregados de linfocitos que rodean y siguen a los vasos sanguíneos arteriales y la pulpa roja es una malla de sinusoides abierta. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text-Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Los senos esplénicos drenan en las **venas pequeñas de la pulpa,** que son tributarias de venas crecientemente más grandes que se fusionan para formar la **vena esplénica,** una tributaria de la **vena porta.**

Pulpa blanca y zona marginal

La pulpa blanca está compuesta de la vaina linfática periarterial, que alberga linfocitos T, y folículos linfoides, que albergan linfocitos B. La zona marginal también alberga linfocitos B que están especializados en el reconocimiento de antígenos independientes del timo.

La estructura de la **pulpa blanca** se asocia estrechamente a la arteria central. Las PALS que rodean la arteria central están compuestas de linfocitos T. Con frecuencia dentro de las PALS hay **nódulos linfoides (folículos linfoides),** que están compuestos de linfocitos B y desplazan la arteria central hacia una posición periférica. Como ya se ha indicado, las arteriolas foliculares proceden de la arteria central para irrigar los folículos linfoides. Los folículos linfoides pueden mostrar **centros germinales,** indicativos de una exposición a un antígeno (figs. 12.21 y 12.22). Las PALS y los folículos linfoides constituyen la pulpa blanca y, al igual que en el ganglio linfático, los linfocitos T y B residen en localizaciones específicas. Entre la pulpa blanca y la pulpa roja hay una zona intermedia, conocida como *zona marginal,* donde hay linfocitos T y B, pero en localizaciones prescritas (v. más adelante). Con el fin de asegurar que los linfocitos B y T migren a sus correctas localizaciones en el bazo, las células esplénicas estromales liberan **CCL** específicas para los linfocitos T y B. Las CCL que son específicas para los linfocitos T los atraen a las PALS y a las regiones ricas en linfocitos T de la zona marginal, mientras que las CCL específicas para los linfocitos B los atraen a los folículos linfoides y a las regiones ricas en linfocitos B de la zona marginal.

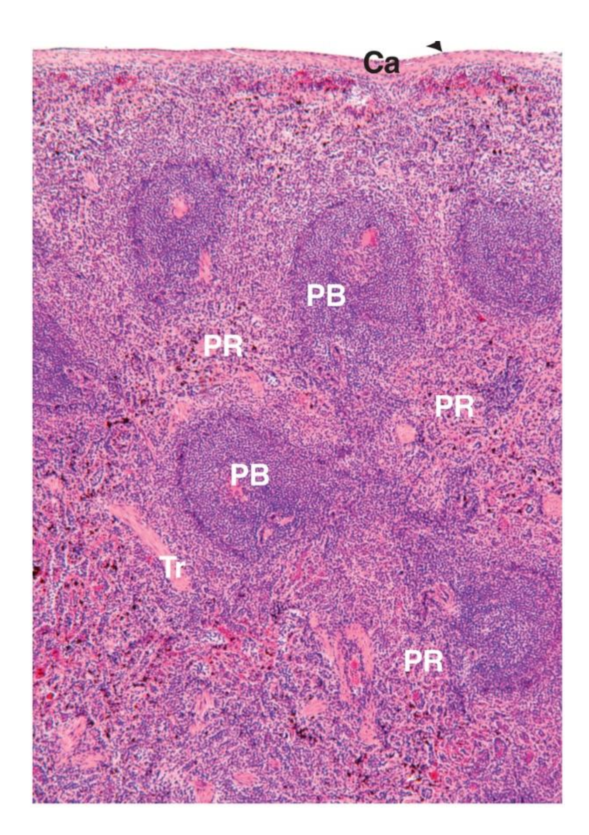


FIG. 12.21 Micrografía a muy bajo aumento del bazo que muestra su cápsula (Ca) de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular recubierta de peritoneo visceral *(punta de flecha)*. Obsérvese la pulpa blanca (PB) y la pulpa roja (PR), así como las trabéculas (Tr) de tejido conjuntivo colagenoso que transportan vasos sanguíneos hacia el interior y el exterior del bazo (×14).

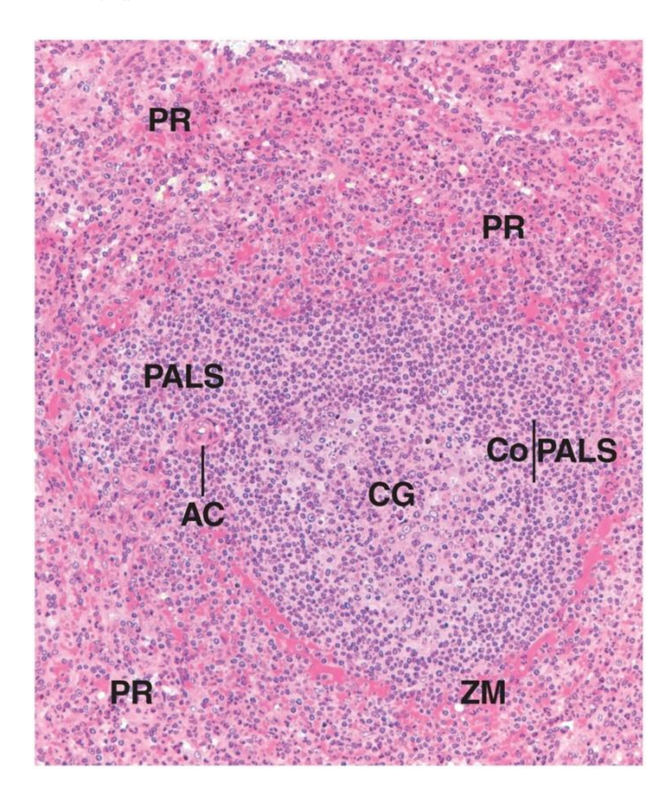


FIG. 12.22 Micrografía a bajo aumento de la pulpa blanca y la pulpa roja (PR) del bazo. Obsérvese que la pulpa blanca está compuesta de la vaina linfática periarterial (PALS) que rodea un folículo linfoide secundario, cuya corona (Co) y su centro germinal (CG) son claramente distinguibles. La PALS muestra también su arteria central (AC) y la totalidad de la pulpa blanca está rodeada de la zona marginal (ZM) (×132).

La pulpa blanca está rodeada de una **zona marginal,** de aproximadamente 100 µm de anchura, que separa la pulpa blanca de la pulpa roja (figs. 12.22 y 12.23). Esta zona está compuesta de células plasmáticas, linfocitos T y B, dos tipos de macrófagos (macrófagos ZM [zona marginal] y macrófagos metalófilos ZM) y células dendríticas interdigitales. Hay además numerosos conductos vasculares pequeños, **senos marginales,** en la zona marginal, en especial rodeando a los folículos linfoides. Vasos sanguíneos delgados, que irradian desde la arteriola central, pasan a la pulpa roja, reculan y llevan la sangre a los senos marginales.

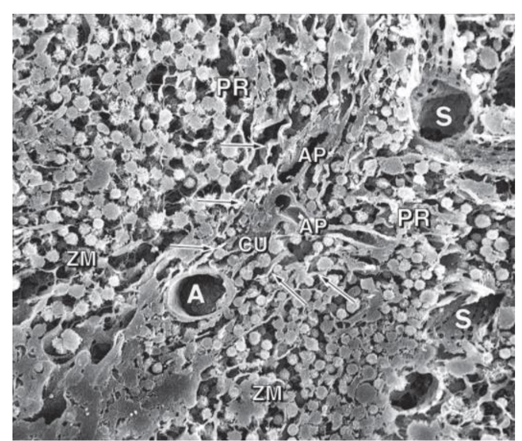


FIG. 12.23 Micrografía electrónica de barrido de la zona marginal y de la pulpa roja adyacente del bazo (×680). Las *flechas* apuntan a las células reticulares planas periarteriales. *A,* arteria central; *AP,* arteria penicilar; *CU,* conducto que une la zona marginal; *PR,* pulpa roja; *S,* seno venoso; *ZM,* zona marginal. (Tomado de Sasou S, Sugai T. Periarterial lymphoid sheath in the rat spleen: a light, transmission, and scanning electron microscopic study. *Anat Rec.* 1992;232:15-24. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Como los espacios entre las células endoteliales de estos senos pueden ser de hasta 2-3 µm de anchura, es aquí donde las células, antígenos y partículas transportadas por la sangre acceden libremente por primera vez al parénquima del bazo. De este modo, en la ZM se producen los siguientes acontecimientos:

1. Las APC toman muestras del material que viaja en la sangre en busca de antígenos.
2. Los macrófagos ZM atacan a los microorganismos presentes en la sangre e interactúan con los linfocitos B de la zona marginal, activándolos para que presenten epítopos a los linfocitos T de la ZM.
3. Los macrófagos metalófilos ZM reconocen ligandos de oligosacáridos unidos a la membrana de los linfocitos B de la zona marginal, activándolos para que presenten epítopos a los linfocitos T localizados en la ZM, así como a los linfocitos T localizados en la vaina linfática periarterial.
4. La reserva circulante de linfocitos T y B deja el torrente sanguíneo para entrar en sus respectivas localizaciones dentro de la pulpa blanca.
5. Los linfocitos también pueden entrar en contacto con las células dendríticas interdigitales; si reconocen el complejo epítopo-MHC transportado por estas células, los linfocitos inician una respuesta inmunitaria dentro de la pulpa blanca.
6. Los linfocitos B reconocen y reaccionan con antígenos independientes del timo (p. ej., polisacáridos de las paredes bacterianas) y pueden actuar por sí mismos sin la ayuda de los linfocitos T cooperadores.

Pulpa roja

La pulpa roja del bazo está compuesta de senos esplénicos y cordones esplénicos (de Billroth).

La **pulpa roja** se parece a una esponja en la que los espacios situados en su interior representan los senos y el material situado entre los espacios, los cordones esplénicos (v. figs. 12.17, 12.23 y 12.24).

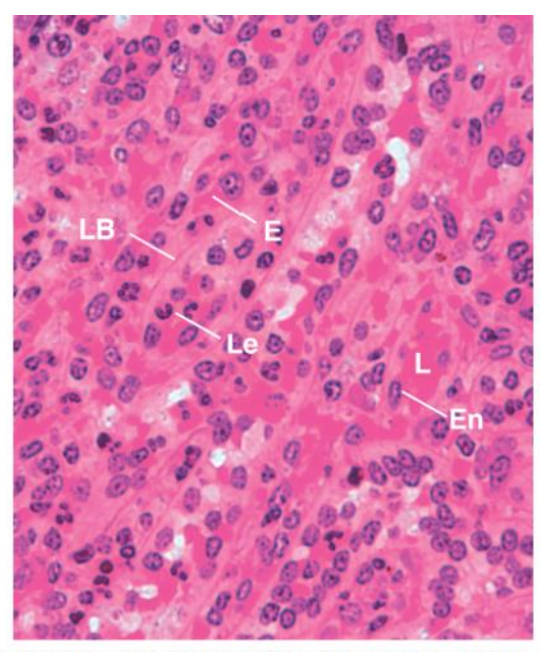


FIG. 12.24 Imagen a gran aumento de la pulpa roja del bazo. Obsérvese la presencia de eritrocitos (E) y de leucocitos (Le) en la luz (L) de los sinusoides revestida de células endoteliales (En) y la lámina basal (LB) discontinua rodeando las células endoteliales (×540).

El recubrimiento endotelial de los **senos esplénicos** no es el habitual en el sentido de que sus células son fusiformes, como las duelas de un barril (fig. 12.25) y son frecuentes los espacios de 2-3 μm de anchura entre las células adyacentes. Los senos están rodeados de fibras reticulares (que se continúan con las de los cordones esplénicos) que envuelven los senos como hebras de una cuerda. Las fibras reticulares están dispuestas perpendicularmente al eje longitudinal de los senos y están cubiertas de una **lámina basal.** De este modo, los senos esplénicos tienen una lámina basal discontinua.



FIG. 12.25 Micrografía electrónica de barrido de las células del recubrimiento sinusoidal rodeadas de cordones esplénicos (×500). *C,* cordones esplénicos; *Env,* arteriola envainada; *S,* senos venosos. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text-Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Los **cordones esplénicos** están compuestos de una red laxa de fibras reticulares, cuyos intersticios son permeables a la sangre extravasada. Las fibras reticulares están cubiertas por **células reticulares estrelladas,** que aíslan de la sangre a las fibras de colágeno de tipo III, evitando que se produzca la coagulación. Los **macrófagos** son particularmente numerosos en la vecindad de los sinusoides.

Histofisiología del bazo

El bazo filtra la sangre, forma células linfocíticas, elimina o inactiva los antígenos transportados por la sangre, destruye plaquetas y eritrocitos viejos, y participa en la hematopoyesis.

A medida que la sangre entra en los senos marginales de la zona marginal, fluye hasta una zona rica en macrófagos. Estas células fagocitan antígenos, bacterias y otras partículas extrañas que viajan por la sangre. El material que no se elimina en la ZM se elimina en la pulpa roja, en la periferia de los senos esplénicos.

Las células linfocíticas se forman en la pulpa blanca en respuesta a una exposición antigénica. Los linfocitos B de memoria y las células plasmáticas se forman en los folículos linfoides, mientras que linfocitos T de varias subcategorías se forman en las vainas linfáticas periarteriales. Los linfocitos B y T recién formados entran en los senos marginales y migran al lugar de la exposición antigénica o forman parte de la reserva circulante de linfocitos. Algunas células plasmáticas pueden permanecer en la ZM, fabricar anticuerpos y liberar las inmunoglobulinas a los senos marginales. Pero la mayoría de las células plasmáticas, sin embargo, migran a la médula ósea para fabricar y liberar sus anticuerpos en los senos de la médula ósea.

Los antígenos solubles transportados por la sangre son inactivados por los anticuerpos específicos contra ellos, mientras que las bacterias se **opsonizan** y son eliminadas por los macrófagos o los neutrófilos. Las células transformadas por los virus son eliminadas por los CTL formados en las PALS de la pulpa blanca.

Los macrófagos eliminan las plaquetas viejas y acompañan a los eritrocitos en su migración desde los cordones esplénicos entre las células endoteliales hacia los senos (fig. 12.26). Puesto que los eritrocitos viejos pierden su flexibilidad (como los eritrocitos infectados por el parásito del paludismo), no pueden atravesar los espacios que hay entre las células endoteliales y son fagocitados por los macrófagos. Los fagocitos también vigilan las cubiertas superficiales de los eritrocitos, que son eliminadas de las siguientes formas:

1. Los eritrocitos viejos pierden el ácido siálico de las macromoléculas de su superficie, lo que expone a las galactosas.
2. Las galactosas expuestas en las membranas del eritrocito inducen su fagocitosis.
3. Los eritrocitos fagocitados por los macrófagos son destruidos dentro de los fagosomas.
4. La hemoglobina es catabolizada en sus porciones hemo y globina.
5. La globina es desensamblada en sus aminoácidos constituyentes, que pasan a formar parte de la reserva circulante sanguínea de aminoácidos.
6. Las moléculas de hierro son transportadas a la médula ósea por la transferrina y usadas en la formación de eritrocitos nuevos.
7. El grupo hemo se convierte en bilirrubina y el hígado la excreta en la bilis.
8. Los macrófagos también fagocitan plaquetas y neutrófilos dañados o muertos.

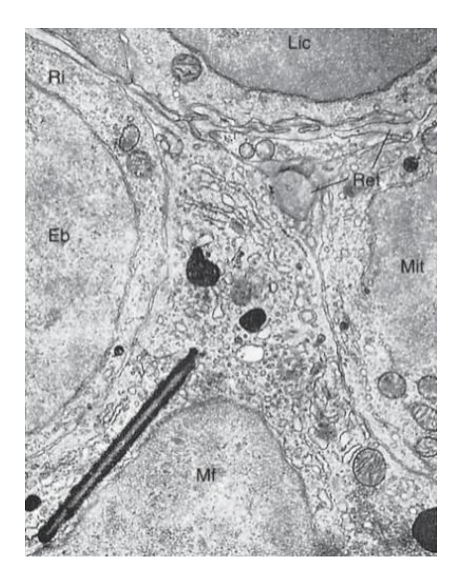


FIG. 12.26 Micrografía electrónica de un macrófago con materiales fagocitados, incluido un cuerpo cristaloide. *Eb,* eritroblasto; *Mf,* macrófago; *Mit,* célula que sufre una mitosis; *Lic,* linfocito; *Ret,* fibras reticulares en los espacios intersticiales; *Ri,* ribosomas. (Tomado de Rhodin JAG. *An Atlas of Ultrastructure.* Philadelphia: WB Saunders; 1963.)

Durante el segundo trimestre de gestación, el bazo participa activamente en la **hematopoyesis,** pero, después del nacimiento, las células sanguíneas se forman solo en la médula ósea. Si es necesario, el bazo puede reanudar su función hematopoyética.

Correlaciones clínicas

Como el bazo es un órgano frágil, un fuerte traumatismo en el cuadrante superior izquierdo abdominal puede provocar su rotura. En los casos graves, el bazo puede extirparse sin que esto influya en la vida de la persona. Los eritrocitos son entonces fagocitados por los macrófagos del hígado y de la médula ósea.

Tejido linfoide asociado a las mucosas

El **MALT** se compone de una infiltración localizada y no encapsulada de linfocitos y de folículos linfoides en la mucosa de las vías digestiva, respiratoria y urinaria. Los mejores ejemplos de estos cúmulos son los que se asocian a la mucosa intestinal: **tejido linfoide asociado al intestino** (**GALT,** *gut-associated lymphoid tissue*), **tejido linfoide asociado al bronquio** (**BALT,** *bronchus-associated lymphoid tissue*) y las **amígdalas.**

Tejido linfoide asociado al intestino

El cúmulo más destacado de GALT se localiza en el íleon y se conoce como placas de Peyer.

El **GALT** está compuesto de folículos linfoides a lo largo del tubo digestivo. La mayoría de estos folículos están aislados de los otros; pero en el íleon forman agregados conocidos como ***placas de Peyer*** (figs. 12.27 y 12.28). Los folículos linfoides de las placas de Peyer están compuestos de linfocitos B rodeados de una región más laxa de linfocitos T y numerosas APC.

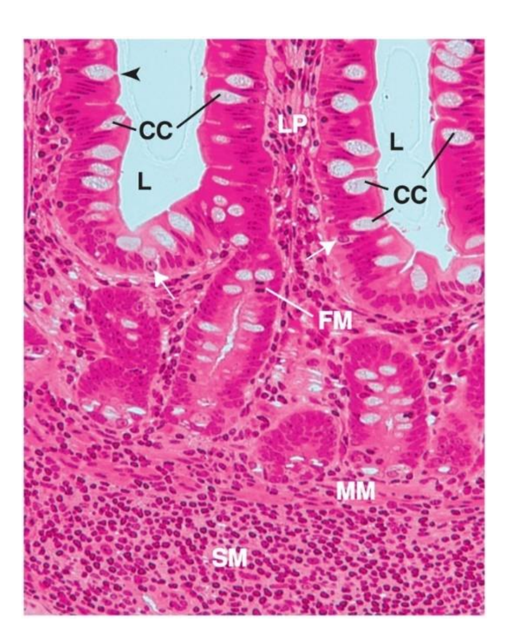


FIG. 12.27 Esta ampliación del íleon muestra su luz (L) revestida de epitelio que alberga células caliciformes (CC) que liberan mucinógeno en la apertura *(punta de flecha)*. Las figuras mitóticas (FM) a menudo se observan en el revestimiento epitelial de las criptas de Lieberkuhn. Las *flechas* señalan la presencia de células DNES. Obsérvese que la *muscularis mucosae* (MM) separa la lámina propia (LP) de la submucosa (SM), abarrotada de numerosas células linfoides, lo cual constituye el tejido linfoide asociado al intestino, una parte del tejido linfoide difuso que, en el caso del íleon, se conoce como placas de Peyer (×270).

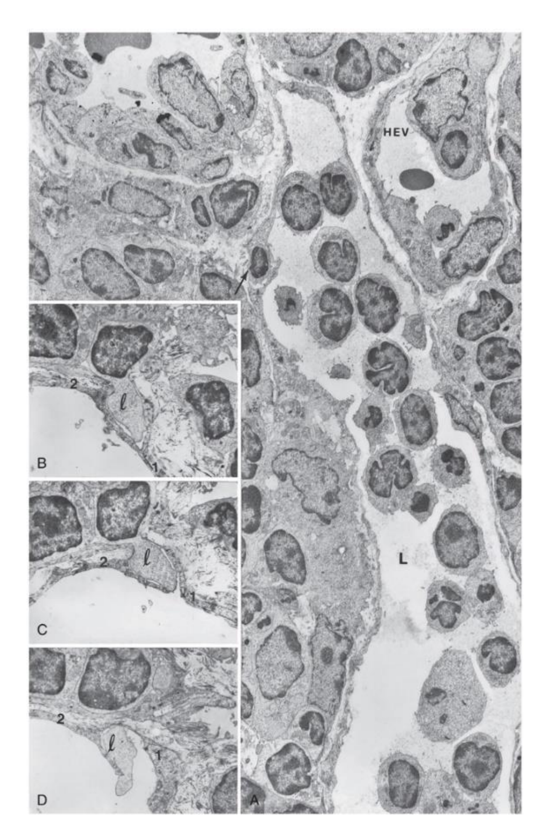


FIG. 12.28 (A) Micrografía realizada con un microscopio electrónico de transmisión (TEM) de las placas de Peyer de un conejo que muestra el vaso linfático periférico absorbente (ALPA) (designado con la letra L) de la zona interfolicular llena de linfocitos que tiene un conducto intraendotelial que comprende un linfocito *(flecha)* en la pared endotelial (HEV, vénula de endotelio alto poscapilar [×3.000]). (B-D) Micrografía TEM de secciones seriadas ultrafinas que registran varios estadios de migración del linfocito (l) a través de un conducto intraendotelial compuesto por una y dos células endoteliales (×9.000). (Tomado de Azzali G, Arcari MA. Ultrastructural and three-dimensional aspects of the lymphatic vessels of the absorbing peripheral lymphatic apparatus in Peyer patches of the rabbit. *Anat Rec.* 2000;258:76. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Aunque el íleon está recubierto de un epitelio cilíndrico simple, las regiones inmediatamente adyacentes a los folículos linfoides están cubiertas de células de tipo plano (escamoso), conocidas como ***células M (células con micropliegues)***. Se cree que las células M capturan antígenos y los transfieren (sin procesarlos en epítopos) a los macrófagos localizados en las placas de Peyer (para más información sobre la inmunidad en el tubo digestivo, v. cap. 17).

Las placas de Peyer no tienen vasos linfáticos aferentes, pero sí un drenaje linfático eferente. Reciben pequeñas arteriolas que forman un lecho capilar y drenan en las HEV. Los linfocitos destinados a entrar en las placas de Peyer tienen receptores de alojamiento que son específicos de las HEV del GALT.

Tejido linfoide asociado al bronquio

El **BALT** es similar a las placas de Peyer excepto en que se localiza en las paredes de los bronquios, en especial en las regiones donde los bronquios y los bronquiolos se bifurcan. Como en el GALT, la cubierta epitelial de estos folículos linfoides cambia de células cilíndricas pseudoestratificadas ciliadas a **células M.**

No hay vasos linfáticos aferentes, aunque se ha demostrado drenaje de la linfa. El aporte vascular rico del BALT indica su posible función sistémica y localizada en el proceso inmunitario. La mayoría de las células son linfocitos B, aunque también hay APC y linfocitos T. Los linfocitos destinados a entrar en el BALT tienen receptores de alojamiento específicos de las HEV de este tejido linfoide (para más información sobre la inmunidad en el aparato respiratorio, v. cap. 15).

Amígdalas

Las **amígdalas** (palatinas, faríngeas y linguales) forman en conjunto el anillo de Waldeyer. Son agregados parcialmente encapsulados de folículos linfoides, muchos con centros germinales, que defienden la entrada a la faringe. Debido a su localización, las amígdalas están dispuestas en el camino de los antígenos aerotransportados e ingeridos. Reaccionan a estos antígenos formando linfocitos y generando una respuesta inmunitaria. Los linfocitos B y T se distribuyen de forma diferente en cada amígdala y sus localizaciones específicas están indicadas por **CCL liberadas por células del estroma** específicas. En conjunto, las amígdalas responden a las infecciones bacterianas y víricas aumentando de tamaño y formando anticuerpos IgA frente a los microorganismos patógenos invasores.

Amígdalas palatinas

Las dos **amígdalas palatinas** se localizan en el límite de la cavidad y la faringe orales, entre los pliegues palatogloso y palatofaríngeo. La cara más interna de cada amígdala palatina está aislada del tejido conjuntivo que la rodea por una **cápsula** fibrosa densa. La cara superficial de las amígdalas está cubierta por un epitelio plano estratificado no queratinizado que se hunde en 10-12 **criptas** profundas que se invaginan en el parénquima amigdalino. Las criptas contienen con frecuencia restos de alimentos, células epiteliales descamadas, leucocitos muertos, bacterias y otras sustancias antigénicas. El parénquima de la amígdala está compuesto de numerosos folículos linfoides, muchos de los cuales muestran centros germinales, lo que indica una formación de linfocitos B (fig. 12.29).

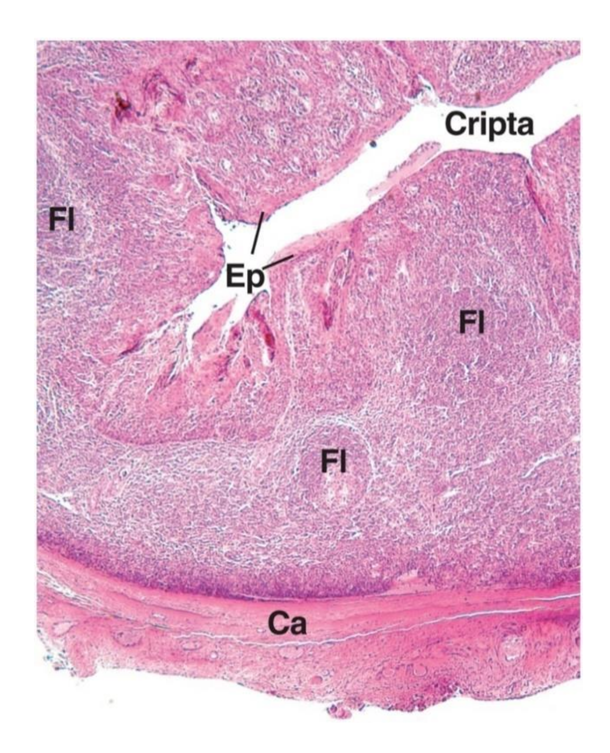


FIG. 12.29 Micrografía a bajo aumento de la amígdala palatina que muestra su profunda cripta revestida de epitelio (Ep) estratificado plano y la cápsula (Ca) de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular. Obsérvense los folículos linfoides (Fl) que forman la mayor parte de la sustancia de la amígdala palatina (×14).

Amígdala faríngea

La única **amígdala faríngea** está en el techo de la faringe nasal. Es similar a la amígdala palatina, pero su cápsula está incompleta y es más delgada. En lugar de criptas, la amígdala faríngea tiene invaginaciones superficiales longitudinales llamadas **pliegues,** cuyas bases reciben los conductos de las glándulas seromucosas. Su superficie está cubierta por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado que se entremezcla con placas de epitelio plano estratificado (fig. 12.30).

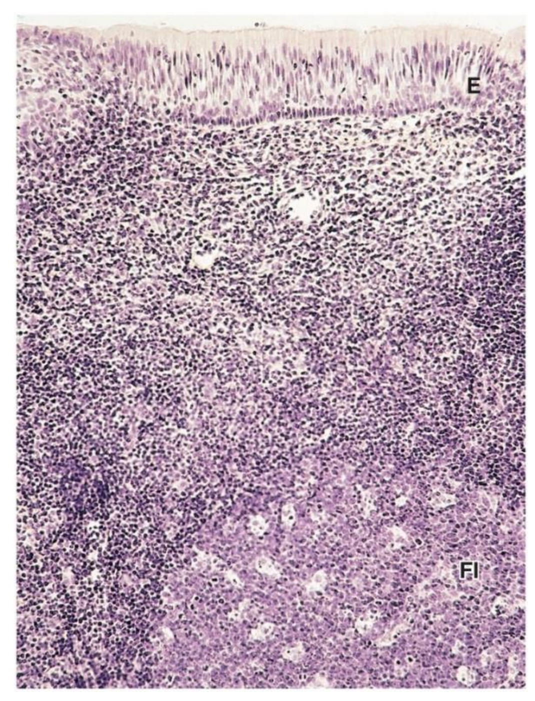


FIG. 12.30 Micrografía de un folículo linfoide de la amígdala faríngea que muestra epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado (E) y un centro germinal del folículo secundario (Fl) (×132).

El parénquima de la amígdala faríngea está compuesto de folículos linfoides, algunos de los cuales tienen centros germinales. Cuando la amígdala está inflamada, se llama ***adenoide.***

Amígdala lingual

La **amígdala lingual** se localiza en la superficie dorsal del tercio posterior de la lengua y está cubierta en su cara superficial por un epitelio plano estratificado no queratinizado. La cara más interna de la amígdala lingual tiene una frágil cápsula que la separa del tejido conjuntivo subyacente. La amígdala tiene numerosas criptas cuyas bases reciben los conductos de las glándulas salivales mucosas secundarias.

El parénquima de la amígdala lingual está compuesto de folículos linfoides, que con frecuencia tienen centros germinales.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 12.31 a 12.33.

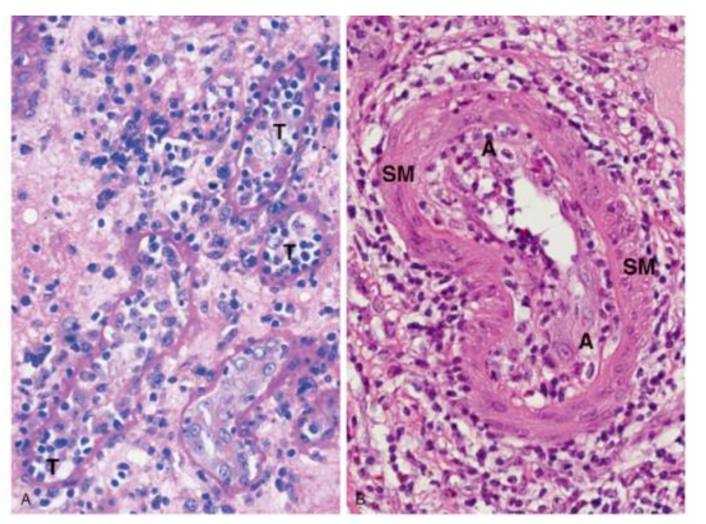


FIG. 12.31 Estas dos micrografías muestran el rechazo mediado por el linfocito T de un trasplante renal. (A) Rechazo mediado por linfocitos T de Banff de tipo I que se caracteriza por la presencia de linfocitos que infiltran el intersticio renal y el epitelio tubular. (B) Rechazo mediado por linfocitos T de Banff de tipo II caracterizado por la infiltración del endotelio de los vasos sanguíneos, así como por un aumento de tamaño y la propagación excesiva de las células endoteliales. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:190.)

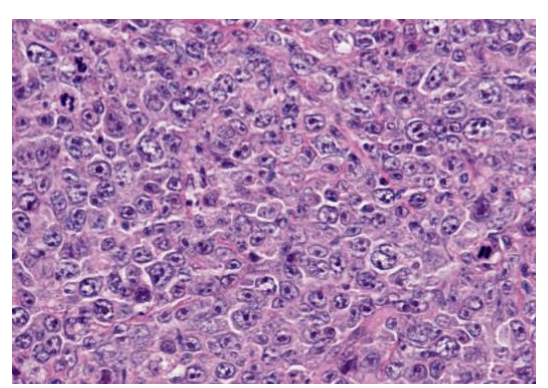


FIG. 12.32 Micrografía de un linfoma difuso grande de linfocitos B. Los linfocitos B son grandes y pleomorfos y se distribuyen ampliamente por el tejido. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:206.)

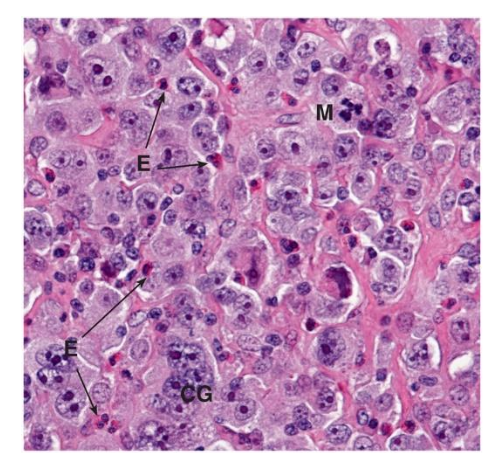


FIG. 12.33 Micrografía de un linfoma de célula grande anaplásico, caracterizado por células atípicas grandes con núcleos de forma muy irregular. Es frecuente la presencia de figuras mitóticas aberrantes (M) y numerosos eosinófilos (E). En ocasiones también hay células gigantes (CG). (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:207.)



Instrucciones del laboratorio de histología: sistema linfoide (inmunitario)

En esta sección no describimos el sistema inmunitario, sino que abordaremos solo los órganos linfoides.

Timo

El timo está recubierto de una cápsula de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular que envía tabiques de tejido conjuntivo hacia la sustancia de cada lóbulo, dividiendo el timo en lobulillos. Cada lobulillo consta de una corteza y una médula. La corteza se tiñe de un color más oscuro que la médula, la cual presenta uno o más corpúsculos de Hassall (v. fig. 12.6, C, M, CH, y fig. 12.7, CH). A gran aumento, la corteza muestra un tabique de tejido conjuntivo colagenoso que separa las cortezas contiguas. Con el fin de proporcionar un entorno libre de antígenos, la cápsula está recubierta de células reticulares epiteliales de tipo I. La corteza alberga timocitos, sustentados y tolerados por células reticulares epiteliales de tipo II (v. fig. 12.8., Se, *flecha, punta de flecha,* CRE). La médula tiene una consistencia más ligera que la corteza y sus células reticulares epiteliales de tipo VI se congregan para formar corpúsculos de Hassall. La médula también muestra la presencia de numerosos linfocitos (v. fig. 12.9, CRE, CH, Ly).

Ganglio linfático

A muy bajo aumento se evidencia gran parte de la morfología del ganglio linfático. La cápsula de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular del ganglio linfático posee vasos linfáticos aferentes con válvulas que dirigen la linfa hacia el seno subcapsular. La corteza del folículo linfoide está incompletamente compartimentada por trabéculas de tejido conjuntivo colagenoso procedentes de la cápsula. Los senos paratrabeculares aceptan linfa procedente del seno subcapsular y la suministran a los sinusoides corticales, desde los cuales la linfa entra en los sinusoides medulares para ser drenada a través de vasos linfáticos eferentes, en el hilio, cuyas válvulas impiden el flujo retrógrado hacia los sinusoides medulares. La corteza aloja los folículos linfoides primario y secundario, con centros germinales en los que residen linfocitos B y, cuando es necesario, proliferan para formar más linfocitos B, así como células plasmáticas. Profundamente a la corteza, separándola de la médula, hay una paracorteza rica en linfocitos T donde las vénulas endoteliales altas permiten la entrada de los linfocitos T y B en la sustancia de la paracorteza. La mayoría de los linfocitos T permanecen en la paracorteza y algunos, junto con los linfocitos B, migran a la corteza. La médula del ganglio linfático es rica en venas y arteriolas (v. fig. 12.11, Ca, VL, V, ScS, CG, Pc, V, *flechas*). A mayor aumento de la región cortical más evidentes son las válvulas de los vasos linfáticos aferentes de la cápsula, al igual que el tejido adiposo que reviste las cápsulas de la mayoría de los ganglios linfáticos. El seno subcapsular y sus células reticulares están bien definidos, al igual que los senos paratrabeculares. La corona y el centro germinal de los folículos linfoides secundarios están bien delimitados (v. fig. 12.12, VVL, VL, TA, Ca, ScS, *flechas,* SPT, Co, CG).

Una visión diferente de la región externa del ganglio linfático muestra el seno subcapsular, el folículo linfoide secundario con su corona y su centro germinal, y la paracorteza situada más profundamente (v. fig. 12.13, S, C, G, P). A mayor aumento, la paracorteza muestra la densa acumulación de linfocitos T, así como de HEV. La médula es fácil de distinguir, dada su escasez de regiones celulares (v. fig. 12.14, *flechas*). A bajo aumento, la médula del ganglio linfático muestra sus sinusoides medulares y los cordones medulares densamente poblados. Las trabéculas de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular transportan vasos sanguíneos hacia el interior y el exterior de la médula (v. fig. 12.15, S, C, T). A gran aumento, las células endoteliales de los sinusoides medulares son bien visibles y la ausencia de eritrocitos es indicativa de que estos sinusoides contienen linfa en lugar de sangre. Las trabéculas transportan vasos al interior y al exterior del ganglio linfático. Los cordones medulares están compuestos de una red de fibras reticulares en las que están enmarañadas las células reticulares, las células plasmáticas, los macrófagos y los linfocitos (v. fig. 12.16, CE, Si, T, CM).

Bazo

El examen de un corte del bazo teñido con tinción argéntica muestra su cápsula, así como su arquitectura fibrosa reticular y cómo las células quedan atrapadas en la red de fibras reticulares que forman los folículos linfoides de la pulpa blanca (v. fig. 12.18, Ca, Fl). En un corte del bazo a muy bajo aumento teñido con hematoxilina y eosina (H&E) se aprecia que su cápsula de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular está recubierta de una capa de epitelio escamoso simple, conocido como peritoneo visceral. Obsérvese que el parénquima del bazo está compuesto de pulpa blanca y roja. Las proyecciones de tejido conjuntivo de la cápsula, las trabéculas, transportan vasos sanguíneos hacia el interior y el exterior de la pulpa (v. fig. 12.21, Ca, *punta de flecha,* PB, PR, Tr). El examen a bajo aumento de la pulpa blanca muestra la vaina linfática periarterial que engloba un folículo linfoide secundario con su corona y su centro germinal. La arteria central del PALS está bien definida, al igual que la ZM que separa la pulpa blanca de la pulpa roja (v. fig. 12.22, PALS, Co, CG, AC, ZM, PR). A gran aumento un corte de la pulpa roja teñido con H&E muestra que la luz de los sinusoides de la pulpa está revestida por células endoteliales y que los sinusoides están llenos de eritrocitos y leucocitos. Obsérvese que una lámina basal discontinua recubre las células endoteliales de los sinusoides (v. fig. 12.24, L, En, E, Le, LB).

Tejido linfoide asociado a la mucosa

El íleon representa un buen ejemplo del MALT, conocido en este caso como GALT. Obsérvese que la lámina propia, localizada entre el revestimiento epitelial del íleon y la *muscularis mucosae* (muscular de la mucosa), muestra una gran cantidad de células linfoides. La submucosa del íleon alberga grupos grandes de elementos linfoides, conocidos como placas de Peyer (v. fig. 12.27, LP, MM, SM).

Amígdalas

Las amígdalas son agregados de folículos linfoides primarios y secundarios encapsulados de forma incompleta. Un examen a muy bajo aumento de la **amígdala palatina** muestra su cripta profunda revestida de epitelio estratificado plano y la cápsula de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular. Obsérvense los folículos linfoides que forman la mayor parte de la sustancia de la amígdala palatina (v. fig. 12.29, Ep, Ca, Fl). A bajo aumento, la **amígdala faríngea** muestra que sus pliegues superficiales están revestidos de cilindros ciliados pseudoestratificados con un epitelio escamoso estratificado no queratinizado intercalado. Se aprecia claramente un folículo linfoide secundario con su corona y un centro germinal (v. fig. 12.30, E, Fl).

Preguntas de revisión

1. ¿Cuál de los siguientes aspectos guarda relación con el sistema inmunitario innato?

    a. es más lento que el sistema inmunitario adaptativo
    b. tiene memoria inmunológica
    c. muestra especificidad
    d. depende de receptores de tipo Toll
    e. posee diversidad

2. Los padres de un niño de 6 años consultan a su pediatra por repetidas infecciones, así como por la presencia de diarrea sanguinolenta. El médico solicita un hemograma completo y los resultados demuestran un recuento de plaquetas sumamente bajo y linfopenia. Puesto que el niño también presenta eccema, el pediatra sospecha un síndrome de Wiskott-Aldrich. Los niños con esta enfermedad tienen:

    a. un recuento de linfocitos T alto y un recuento de linfocitos B bajo
    b. un recuento de linfocitos B alto y un recuento de linfocitos T bajo
    c. recuentos de linfocitos T y B altos
    d. recuentos de linfocitos T y B bajos
    e. recuento de eritrocitos alto

3. ¿Cuál de los siguientes se considera un órgano linfoide primario (central)?

    a. timo
    b. ganglio linfático
    c. bazo
    d. amígdala faríngea
    e. amígdala palatina

4. ¿De cuál de las siguientes células depende la expansión clonal?

    a. células efectoras
    b. células plasmáticas
    c. células de memoria
    d. células vírgenes
    e. células simples

5. Los pacientes con enfermedad de Graves presentan un trastorno autoinmunitario en el que el individuo forma anticuerpos frente a:

    a. la hormona estimulante del tiroides
    b. tiroxina
    c. glándula tiroides
    d. glándula paratiroides
    e. receptores de TSH

6. El sistema de ataque a la membrana es el sistema de defensa innato del organismo frente a las agresiones microbianas ¿Cuál de los siguientes componentes del sistema del complemento desempeña un papel clave en esta defensa?

    a. C2
    b. C3
    c. C4
    d. factor B
    e. factor D

7. Un paciente está produciendo un isotipo de anticuerpo que está compuesto de un dímero unido por la proteína J y es secretado en la saliva. ¿Cuál de los isotipos siguientes está produciendo este paciente?

a. IgA
b. IgD
c. IgE
d. IgG
e. IgM

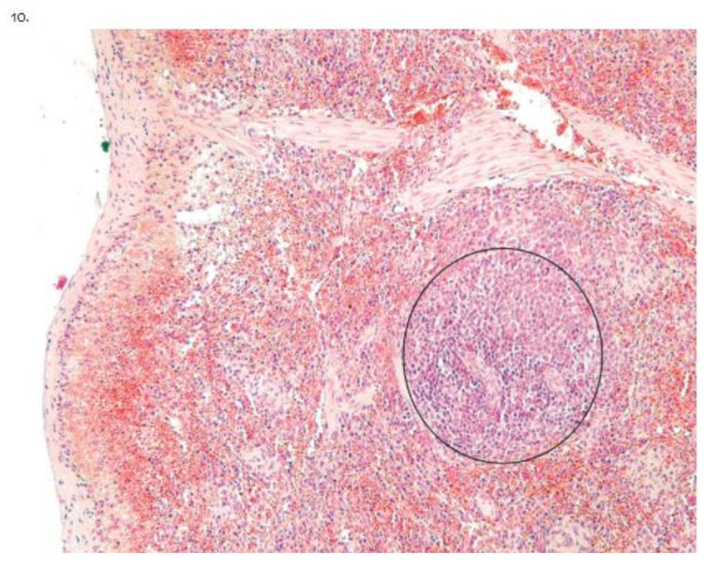
8. ¿Cuál de las células siguientes posee moléculas CD8?

a. T_H0
b. T_H1
c. T_H2
d. Treg
e. CTL

9. Los corpúsculos tímicos (corpúsculos de Hassall) están compuestos de:

a. células reticulares de tipo I
b. células reticulares de tipo III
c. células reticulares de tipo IV
d. células reticulares de tipo V
e. células reticulares de tipo VI

10.



La región situada dentro del círculo es la:
a. corteza de un ganglio linfático
b. médula de un ganglio linfático
c. corteza del timo
d. médula del timo
e. pulpa blanca del bazo

Respuestas

1. D. El sistema inmunitario innato se basa en receptores de tipo Toll para iniciar las respuestas inflamatoria e inmunitaria. El sistema inmunitario adaptativo actúa de forma más lenta, posee memoria inmunológica, exhibe especificidad y posee diversidad.
2. D. Los niños con síndrome de Wiskott-Aldrich tienen recuentos bajos de linfocitos T y B. Corren un riesgo muy alto de infección y no suelen sobrevivir a la adolescencia. Muchos de los que llegan a la adolescencia fallecen por leucemia, linfomas u otros cánceres. Puesto que el recuento de linfocitos T y B es bajo, estos niños son propensos a padecer infecciones respiratorias y también son fáciles dianas para infecciones víricas, micóticas y bacterianas. Solamente los niños varones son susceptibles de padecer un síndrome de Wiskott-Aldrich.
3. A. El timo y la médula ósea son los dos órganos linfoides primarios, ya que es en esas dos regiones en las que los linfocitos T y B se transforman en inmunocompetentes, respectivamente. Una vez que los linfocitos se vuelven inmunocompetentes, migran a los órganos linfoides secundarios (periféricos), los ganglios linfáticos, los tejidos linfoides difusos, las amígdalas y el bazo.

4. C. Las células de memoria se dividen después de la primera exposición a un antígeno, de manera que aumentan en número en dicho clon particular. Dada la presencia de una población expandida de células de memoria con mayor afinidad por el antígeno, la exposición posterior al mismo antígeno induce una respuesta secundaria (anamnésica) más rápida, potente y de mayor duración que la respuesta primaria. Las células efectoras son sensibles a la exposición antigénica, las células plasmáticas fabrican anticuerpos y las células vírgenes (conocidas también como células simples) son linfocitos B y T que aún no se han visto expuestos a antígenos; ninguna de estas células es responsable de la expansión clonal.

5. E. Los pacientes con enfermedad de Graves forman anticuerpos contra los receptores de la TSH de sus propias células foliculares. Estos individuos producen una cantidad excesiva de hormona tiroidea. Por lo tanto, tienen una glándula tiroides aumentada de tamaño, así como exoftalmos (ojos saltones). No forman anticuerpos contra su hormona estimulante del tiroides ni contra la tiroxina. Sus glándulas tiroides y paratiroides no son percibidas como antígenos.
6. B. El C3 desempeña un papel crucial en el sistema del complemento, ya que el déficit de esta proteína conduce a una infección bacteriana recurrente. El C3 posee la capacidad de activar directamente el complemento por su interacción con bacterias o incluso con toxinas bacterianas. El déficit de C2 y C4 puede dar lugar a enfermedad autoinmunitaria. Los factores B y D son responsables de iniciar la vía alternativa.
7. A. La IgA, conocida también como anticuerpo secretor, está compuesta de un dímero que se mantiene unido por una proteína J. La IgA se secreta a la luz del intestino, la saliva, las lágrimas, la leche, el moco de la cavidad nasal y la vagina. La IgD es una inmunoglobulina de superficie que secreta los linfocitos a su propia superficie celular. La IgE es un anticuerpo reagínico que está presente en la superficie de los mastocitos y los basófilos; cuando se cruza con antígenos, facilita la liberación de sustancias farmacológicas. La IgG atraviesa la placenta y se secreta en la leche protegiendo al feto y al recién nacido, proporcionándoles inmunidad pasiva. También es responsable de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos al activar a los linfocitos NK. La IgM es un tipo pentamérico del anticuerpo y es el primer isotipo en formarse durante una respuesta primaria.
8. E. Los CTL (linfocitos T citotóxicos; linfocitos T citolíticos) poseen moléculas CD8 en sus superficies y pueden interactuar con moléculas del MHC-I en las células alteradas por virus. Si sus receptores de linfocito T reconocen a epítopos mostrados por las moléculas del MHC-I en estas células alteradas por virus, los linfocitos T citotóxicos destruyen a dicha célula. Todos los linfocitos T cooperadores y los linfocitos Treg poseen moléculas CD4 en sus superficies y tienen la capacidad de reconocer a las moléculas del MHC-II localizadas en las APC y los linfocitos B.
9. E. Las células reticulares de tipo IV componen los corpúsculos tímicos. Las células reticulares de tipo I y III se localizan en la corteza tímica. Las células de tipo I son responsables de la formación de la barrera hematotímica, mientras que las células reticulares de tipo II dividen la corteza tímica en compartimentos llenos de linfocitos. Las células reticulares de tipo IV están íntimamente asociadas a las células reticulares de tipo III y forman la unión corticomedular. Las células reticulares de tipo V forman el retículo celular de la médula.
10. E. La región delimitada por el círculo es la pulpa blanca del bazo, como se evidencia por la pulpa roja circundante y la cápsula de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular que envía trabéculas hacia la sustancia de este órgano. Los ganglios linfáticos suelen estar rodeados de grasa y, en la corteza, se evidencia un seno subcapsular y folículos linfoides corticales. La médula de los ganglios linfáticos carece de folículos linfoides y presenta cordones y senos medulares. La corteza del timo y la médula tímica no tienen folículos linfoides.

13: Sistema endocrino

El **sistema endocrino** consta de **glándulas sin conductos,** distintos **grupos de células** dentro de determinados órganos del cuerpo, y **células endocrinas** *individuales* (conocidas como ***sistema neuroendocrino difuso*** [**DNES,** *diffuse neuroendocrine system*]), localizadas en el revestimiento epitelial del sistema respiratorio y del tubo digestivo. (Estas últimas se analizan en los capítulos 15 y 17, respectivamente.) Las **glándulas endocrinas,** el tema de este capítulo, contienen muchos vasos sanguíneos para que su producto de secreción pueda ser liberado en el escaso espacio de tejido conjuntivo existente entre las células y los lechos capilares, desde los que penetran en el torrente sanguíneo. Las glándulas endocrinas engloban la **hipófisis,** la **glándula tiroides,** las **glándulas paratiroides,** las **glándulas suprarrenales** y la **glándula pineal.** Otras glándulas endocrinas, como los islotes de Langerhans del páncreas, se analizan en los capítulos correspondientes.

El sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo (v. cap. 9) interaccionan para modular y coordinar las actividades metabólicas del cuerpo, ayudando de este modo a alcanzar la homeostasis. A diferencia del sistema nervioso, que actúa muy rápido, el sistema endocrino produce un efecto lento y difuso a través de sustancias químicas llamadas ***hormonas,*** que son liberadas al torrente sanguíneo de los lechos capilares para influir sobre las células diana situadas a distancia.

Hormonas

Las hormonas son mensajeros químicos producidos por las glándulas endocrinas y transportados por el torrente sanguíneo hasta las células u órganos diana, sobre los que normalmente ejercen efectos reguladores.

La naturaleza química de una hormona determina su mecanismo de acción. La mayoría de las hormonas provocan varios efectos sobre las células diana (p. ej., efectos a corto y largo plazo). En la tabla 13.1 se muestra un listado de las hormonas, sus orígenes y sus funciones.

Tabla 13.1

Listado seleccionado de hormonas producidas por glándulas endocrinas[a]

Hormona	Glándula de origen	Función principal
Corticotropina (ACTH)	Células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis	Estimula la síntesis y la liberación de hormonas de la corteza suprarrenal
Aldosterona (y desoxicorticosterona)	Células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal	Estimula el riñón para aumentar la secreción de H^+ y K^+ y la reabsorción de Na^+
Andrógenos (androstenodiona)	Células de la zona reticular de la corteza suprarrenal	Proporciona características masculinizantes débiles
Hormona antidiurética (ADH; vasopresina)	Fundamentalmente del núcleo supraóptico del hipotálamo	Estimula la reabsorción de agua por los riñones y la contracción del músculo liso en las arteriolas
Calcitonina	Células parafoliculares tiroideas	Disminuye los valores séricos de calcio
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Hipotálamo	Estimula la liberación de ACTH por las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis
Dopamina (factor inhibidor de la prolactina [PIF])	Hipotálamo	Inhibe la liberación de prolactina
Adrenalina	Células cromafines de la médula suprarrenal	Prepara al cuerpo para el estrés (respuesta de «lucha, huida, parálisis»); libera glucosa desde el hígado; aumenta la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco
Folitropina (FSH)	Células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis	Estimula el crecimiento de los folículos ováricos, la secreción de estrógenos; estimula la espermatogénesis en los testículos
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)	Hipotálamo	Estimula la liberación de LH y FSH desde las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis
Glucocorticoides (cortisol y corticosterona)	Células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal	Suprime las reacciones inmunitarias y la inflamación; estimula la gluconeogénesis; disminuye la síntesis de proteínas; libera ácidos grasos y glicerol
Hormona del crecimiento (GH; somatotropina)	Células acidófilas del lóbulo anterior de la hipófisis	Estimula, a través de factores de crecimiento insulínicos, el crecimiento óseo, la hiperglucemia en los músculos y libera ácidos grasos desde los adipocitos
Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)	Hipotálamo	Estimula la liberación de hormona del crecimiento por las células acidófilas del lóbulo anterior de la hipófisis
Hormona luteinizante (LH)	Células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis	Estimula la ovulación, la secreción de estrógenos y progesterona, así como la formación del cuerpo lúteo; estimula la secreción de testosterona desde los testículos
Hormona estimulante de los melanocitos (MSH)	Células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis	Estimula la síntesis de melanina por los melanocitos
Melatonina	Pinealocitos de la glándula pineal	Puede influir en la actividad gonadal cíclica
Noradrenalina	Células cromafines de la médula suprarrenal	Provoca vasoconstricción, elevando de este modo la presión arterial

Oxitocina	Fundamentalmente del núcleo paraventricular del hipotálamo	Estimula el reflejo de eyección de leche y la contracción del músculo liso del útero
Hormona paratiroidea (PTH)	Células principales de la glándula paratiroides	Aumenta la concentración de calcio en el plasma
Prolactina	Células acidófilas del lóbulo anterior de la hipófisis	Promueve el desarrollo de la glándula mamaria durante el embarazo y estimula la secreción de leche
Somatostatina (SRIF)	Hipotálamo	Inhibe la liberación de hormona del crecimiento
Tirotropina (TSH)	Células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis	Estimula la secreción de hormonas tiroideas
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Hipotálamo	Estimula la secreción de TSH y prolactina
Tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3)	Células foliculares del tiroides	Aumenta el metabolismo celular, el ritmo de crecimiento, la síntesis de ácidos grasos; la frecuencia cardíaca, la respiración y la actividad muscular. Disminuye el colesterol, los fosfolípidos y los triglicéridos; el peso corporal. Potencia el desarrollo del sistema nervioso en el período perinatal

[a] Las hormonas producidas por otras glándulas, como las del páncreas o de las células del sistema neuroendocrino difuso, se comentan en los capítulos correspondientes.

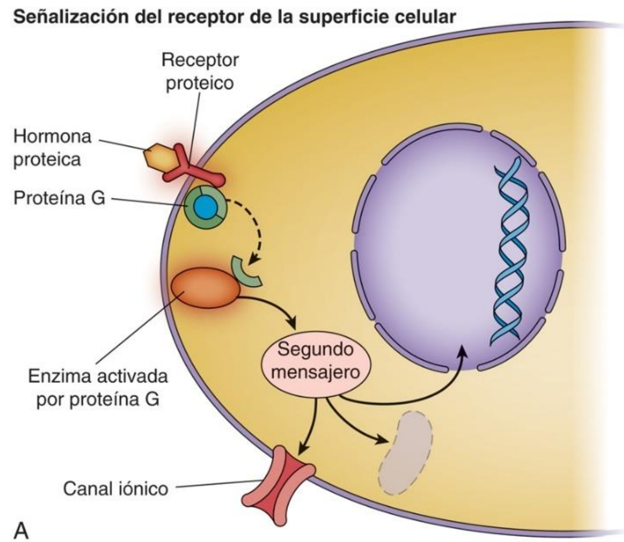
Aunque existen diversas formas de clasificar las hormonas, una de las más sencillas es dividirlas en dos tipos en función de su solubilidad en agua (hidrosoluble o liposoluble) o en tres tipos según su estructura química:

- Proteínas y polipéptidos, en su mayoría hidrosolubles (p. ej., insulina, glucagón, folitropina [FSH, *follicle-stimulating hormone*]).
- Derivados de los aminoácidos, en su mayoría hidrosolubles (p. ej., tiroxina, adrenalina).
- Derivados de los esteroides y los ácidos grasos, en su mayoría liposolubles (p. ej., progesterona, estradiol, testosterona).

Cuando una hormona entra en el torrente sanguíneo y llega a las proximidades de sus células diana, primero se une a receptores específicos localizados en la superficie o en el interior de la célula diana. Los receptores para ciertas hormonas (mayoritariamente proteínicas y peptídicas, es decir, hormonas hidrosolubles) se encuentran en la membrana plasmática **(receptores de superficie celular)** de la célula diana, mientras que otros receptores se localizan en el citoplasma y se unen solo a las hormonas que han difundido a través de la membrana plasmática (es decir, hormonas liposolubles). La unión de una hormona a su receptor transmite un mensaje a la célula diana, lo que inicia la **transducción de señales,** la traducción de la señal en una reacción bioquímica, por la célula diana.

Hormonas que se translocan al núcleo

Las hormonas esteroideas atraviesan la membrana celular, uniéndose a receptores hormonales intracelulares (fig. 13.1). Por ejemplo, las hormonas tiroideas se unen a los transportadores de la triyodotironina unidos a la membrana que, mediante un mecanismo que necesita energía, transportan la hormona tiroidea al citoplasma, donde se transfiere al receptor de la hormona tiroidea intracelular. El complejo *hormona-receptor intracelular* resultante se transporta al núcleo, donde se une directamente al ácido desoxirribonucleico (ADN) próximo a un sitio promotor, y estimula así la transcripción de genes. Sin embargo, algunas hormonas esteroideas se unen a receptores que se encuentran en la membrana plasmática de la célula diana. De este modo, las acciones de la hormona pueden ser mediadas directamente sin transcripción de genes ni síntesis de proteínas. Ni la hormona ni el receptor por sí solos pueden iniciar la respuesta de la célula diana.



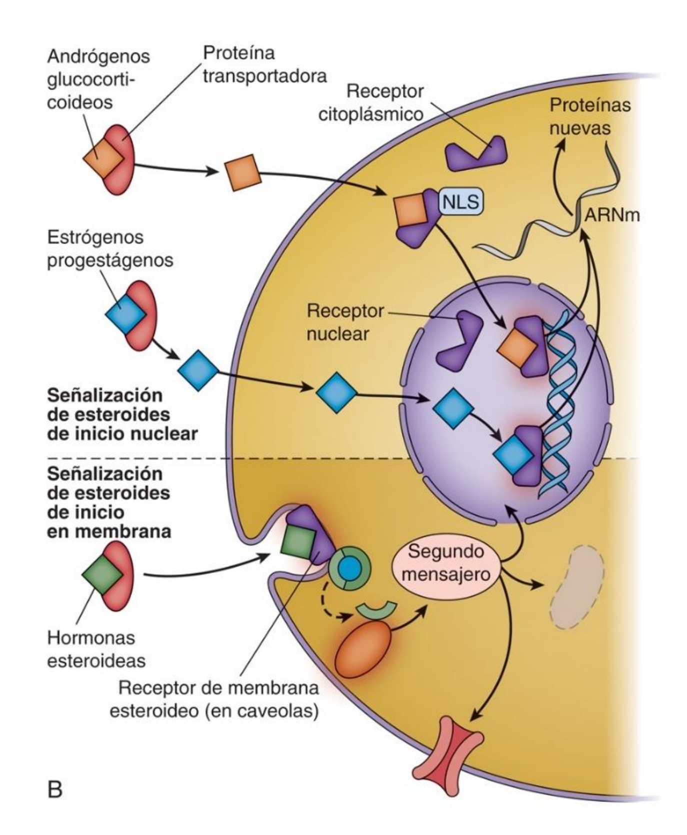


FIG. 13.1 (A) Las hormonas que se unen a los receptores de la superficie celular localizados en la membrana plasmática se asocian a proteínas G, que acoplan el receptor a las respuestas de las células diana inducidas por la hormona. Los receptores para la adrenalina, la tirotropina (TSH) y la serotonina, por ejemplo, utilizan proteínas G para activar un segundo mensajero, el cual desencadena una respuesta metabólica. Otras hormonas, como la insulina y la hormona del crecimiento, emplean receptores catalíticos que activan proteína cinasas para fosforilar proteínas diana. (B) *Arriba:* las hormonas esteroideas pasan a través de la membrana celular, donde se unen a receptores hormonales intracelulares. El *complejo hormona-receptor intracelular* resultante se transloca al núcleo, donde se une directamente al ácido desoxirribonucleico (ADN) cerca de la zona promotora, estimulando de este modo la transcripción génica. (B) *Abajo:* sin embargo, al menos ciertas hormonas esteroideas se unen a receptores que se localizan en la membrana plasmática de la célula diana, activando un segundo mensajero, de manera que las acciones de la hormona pueden mediarse directamente sin transcripción génica o síntesis proteica. Ni la hormona ni el receptor pueden por sí solos iniciar la respuesta de la célula diana. (Modificado de Hall, J.E. Guyton and Hall: *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology,* 12th ed. Figs. 74-5 and 74-6. Saunders/Elsevier, Philadelphia, 2011.)

Hormonas que se unen a receptores de superficie celular

Las hormonas que se unen a receptores de superficie celular situados en la membrana plasmática pueden utilizar uno de los distintos mecanismos para provocar una respuesta en sus células diana (fig. 13.1). En unos casos el complejo hormona-receptor estimula una proteína cinasa para que fosforilen ciertas proteínas reguladoras, generando así una respuesta biológica a la hormona. Por ejemplo, algunos complejos hormona-receptor estimulan la adenilato ciclasa para sintetizar monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez estimula la proteína cinasa A en el citosol. En tal caso, el AMPc actúa como un **segundo mensajero.** Se han identificado otros segundos mensajeros, como **monofosfato de guanosina 3′,5′ cíclico; metabolitos de fosfatidilinositol; iones calcio,** e **iones sodio** en las neuronas.

Ciertos complejos hormona-receptor se asocian con **proteínas fijadoras de trifosfato de guanosina (proteínas G),** que intermedian entre el receptor y las respuestas inducidas por la hormona de las células diana. Los receptores para adrenalina, tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) y serotonina, por ejemplo, utilizan proteínas G para activar un segundo mensajero, el cual provoca una respuesta metabólica. Otras hormonas, como la insulina y la somatotropina, utilizan **receptores catalíticos** que activan proteína cinasas que a su vez fosforilan las proteínas diana.

Correlaciones clínicas

Las personas con **síndrome de Laron**, un cuadro autosómico recesivo, presentan talla baja, mandíbulas acortadas, frente amplia, huesos nasales aplanados y exceso de grasa en la región abdominal. En los varones, el pene es a menudo pequeño y las mujeres adultas suelen tener mamas de tamaño normal, a menudo demasiado grandes para su tamaño corporal. Los afectados por este síndrome tienen una mutación de los receptores de la hormona del crecimiento *(GHR, growth hormone receptor)* que son incapaces de unir la hormona del crecimiento *(GH, growth hormone)*. Suelen tener concentraciones sanguíneas de GH anormalmente altas, pero sus valores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 *(IGF-1, insulin-like growth factor-1)* son muy bajos. Estos pacientes pueden ser tratados con IGF-1 sintético mientras son menores de 13 años. Es interesante destacar que dichos pacientes muestran una incidencia baja de cáncer y de diabetes mellitus de tipo 2.

Mecanismo de retroalimentación e inactivación

Una vez que una hormona activa su célula diana, se genera una señal inhibidora de vuelta a la glándula endocrina **(mecanismo de retroalimentación),** de forma directa o indirecta, para detener la secreción hormonal. El mecanismo de retroalimentación también funciona de otra manera: cuando el nivel de hormona es insuficiente para provocar una respuesta metabólica adecuada, se libera una señal de retroalimentación positiva, que viaja a la glándula endocrina e inicia un aumento en la secreción hormonal. A través del mecanismo de retroalimentación, por tanto, la regulación de las glándulas endocrinas mantiene la homeostasis.

Muchas de las hormonas que circulan en el torrente sanguíneo se encuentran en cantidades excesivas. Por lo general, se unen a proteínas plasmáticas, manteniéndose biológicamente inactivas, pero pueden ser liberadas de este estado de unión con rapidez, convirtiéndose en activas. Las hormonas se vuelven inactivas de forma permanente en sus tejidos diana; además, pueden ser degradadas y destruidas en el hígado y los riñones.

Glándula pituitaria (hipófisis)

La hipófisis, compuesta por partes derivadas del ectodermo oral y del neural, produce hormonas que regulan el crecimiento, el metabolismo y la reproducción.

La **hipófisis,** o **glándula pituitaria,** produce una serie de hormonas responsables de la regulación del crecimiento, la reproducción y el metabolismo. Consta de dos partes principales que se desarrollan a partir de fuentes embriológicas diferentes: 1) la **adenohipófisis (lóbulo anterior de la hipófisis)** se desarrolla a partir de una evaginación del **ectodermo oral (bolsa de Rathke)** que recubre la cavidad oral primitiva (estomodeo), y 2) la **neurohipófisis (lóbulo posterior de la hipófisis)** se origina a partir del ectodermo neural en un descenso del diencéfalo en desarrollo. Posteriormente, las dos partes se unen y encapsulan en una sola glándula. La evaginación de la bolsa de Rathke se produce alrededor de la cuarta o la quinta semanas embrionarias. Una vez establecida la bolsa, el desarrollo de la neurohipófisis depende de diversos factores producidos por células de la bolsa de Rathke y por el diencéfalo.

La hipófisis se encuentra por debajo del hipotálamo del cerebro, al que está conectado mediante una prolongación inferior a partir del diencéfalo. Se asienta en la fosa hipofisaria, una depresión ósea en la silla turca del hueso esfenoides, revestida por la duramadre y cubierta por una parte de esta denominada ***diafragma de la silla.*** La glándula mide aproximadamente 1 cm × 1-1,5 cm; tiene 0,5 cm de grosor y pesa alrededor de 0,6 g en los hombres y cerca de 0,8 g en las mujeres que nunca han estado embarazadas, y aproximadamente 1,2 g en las embarazadas, así como en las mujeres que han gestado dos o más veces.

La hipófisis está conectada al **hipotálamo** por vías nerviosas; también tiene un gran aporte vascular a partir de los vasos que irrigan el cerebro, lo que atestigua la coordinación de los dos sistemas en el mantenimiento de un equilibrio fisiológico. Las vías nerviosas constan del **tracto hipotalámico-hipofisario,** un grupo de axones cuyos somas residen en los **núcleos paraventriculares** y **supraópticos** del hipotálamo. Los axones entran en la *pars nervosa* de la hipófisis y forman dilataciones que almacenan y, cuando se necesitan, liberan las hormonas producidas en sus somas.

- El **aporte vascular** del hipotálamo, a través del **sistema portal hipofisario,** drena en los lechos capilares de la adenohipófisis (v. más adelante) y lleva las hormonas liberadas producidas en los **núcleos dorsal, paraventricular, paraventricular medial, arqueado, ventromedial** y **periventricular** del hipotálamo.
- Un **flujo sanguíneo retrógrado** desde la hipófisis hacia el hipotálamo garantiza la comunicación en los dos sentidos entre estos sistemas interrelacionados.

Además de controlar la hipófisis, el hipotálamo también recibe información de diversas áreas del sistema nervioso central (es decir, información relativa a los niveles plasmáticos de electrólitos y hormonas) y controla el sistema nervioso autónomo. Por tanto, el hipotálamo es el centro cerebral para el mantenimiento de la homeostasis.

Dentro de cada subdivisión de la hipófisis existen diversas regiones con células especializadas que liberan diferentes hormonas. La hipófisis se subdivide en dos regiones (figs. 13.2 y 13.3): **adenohipófisis (lóbulo anterior de la hipófisis),** con sus tres componentes, la *pars distalis (pars anterior),* la *pars intermedia* y la *pars tuberalis,* y la **neurohipófisis (lóbulo posterior de la hipófisis),** con sus tres componentes: *eminencia media, infundíbulo* y *pars nervosa* (figs. 13.4 y 13.5).

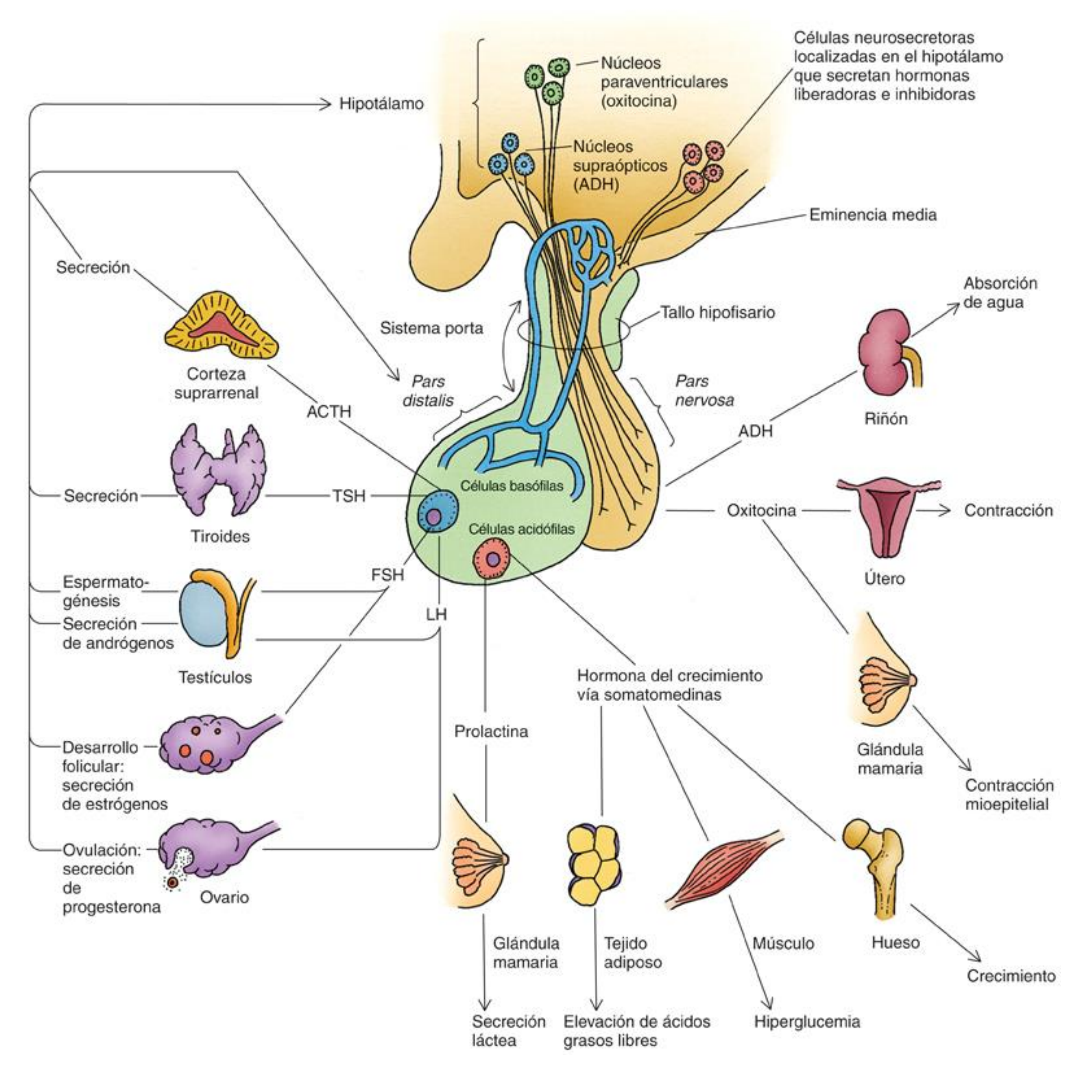


FIG. 13.2 Diagrama esquemático de la hipófisis y sus órganos diana. *ADH*, hormona antidiurética; *FSH*, folitropina; *LH*, hormona luteinizante; *TSH*, tirotropina.

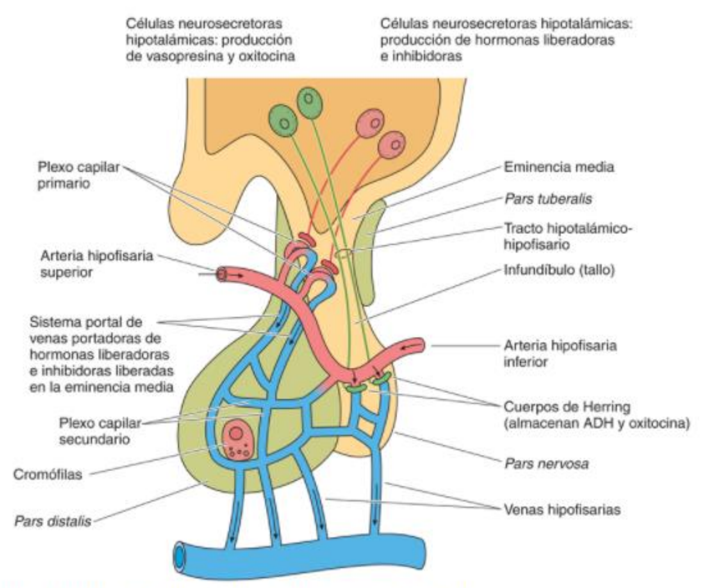


FIG. 13.3 Diagrama esquemático de la hipófisis y su sistema circulatorio. *ADH*, hormona antidiurética.

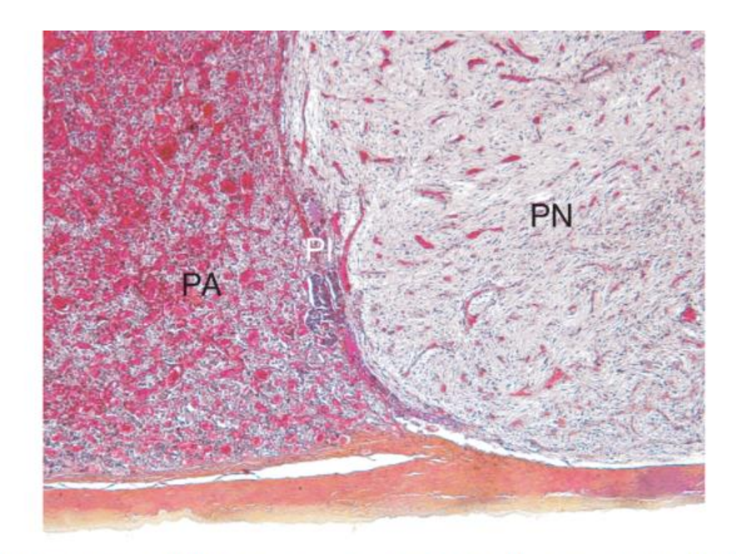


FIG. 13.4 Micrografía de muy bajo aumento que muestra la *pars anterior* (PA), la *pars intermedia* (PI) y la *pars nervosa* (PN) de la hipófisis. La cápsula de tejido conjuntivo colagenoso (no señalada) está en la parte baja de la imagen (×14).

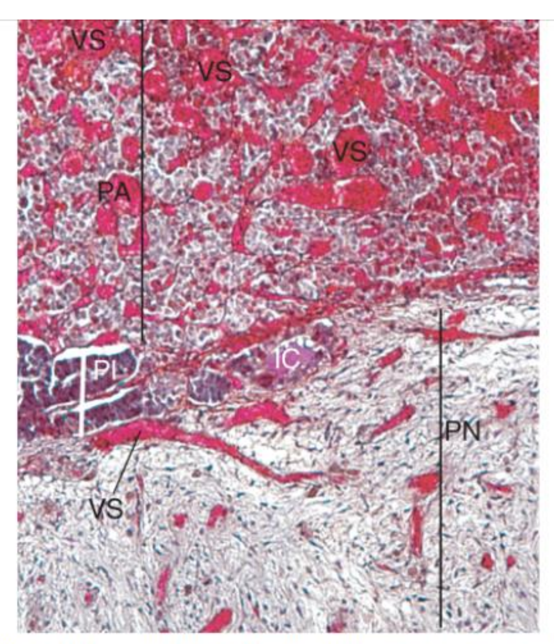


FIG. 13.5 Micrografía de bajo aumento que muestra la misma zona de la hipófisis que en la figura 13.4, pero girada 90°. Obsérvese la riqueza de la vascularización sanguínea (VS) de la *pars anterior* (PA) y la *pars nervosa* (PN). Se aprecia un pequeño islote de coloide (IC) en la *pars intermedia* (PI) (×132).

Aporte sanguíneo y control de la secreción

El sistema portal hipofisario de venas transporta hormonas neurosecretoras desde el plexo capilar primario de la eminencia media hasta el plexo capilar secundario de la pars distalis.

Dos pares de arterias que se originan en la arteria carótida interna (v. fig. 13.3) proporcionan el aporte sanguíneo a la hipófisis. Las **arterias hipofisarias superiores** abastecen la *pars tuberalis* y el infundíbulo. También forman una extensa red capilar, el **lecho capilar primario (plexo),** en la eminencia media de la neurohipófisis. Las **arterias hipofisarias inferiores** abastecen principalmente el lóbulo posterior, aunque también envían unas pocas ramas al lóbulo anterior.

Las **venas porta hipofisarias** drenan el **lecho capilar primario (plexo)** de la eminencia media y transportan su sangre al **lecho capilar secundario (plexo),** situado en la *pars distalis* (v. fig. 13.3). Los capilares de ambos plexos están **fenestrados.**

Los axones de las neuronas que se originan en diversas partes del hipotálamo terminan alrededor del plexo capilar primario de la eminencia media. Las terminaciones de estos axones difieren de otros axones del organismo, porque en lugar de transmitir una señal a otra célula, liberan **hormonas secretoras hipotalámicas** (ya sea **hormonas liberadoras** o **inhibidoras [factores]**) directamente en el tejido conjuntivo que rodea el lecho capilar primario. Estas **hormonas secretoras hipotalámicas** son recogidas por la sangre del sistema portal hipofisario y transportadas al lecho capilar secundario de la *pars distalis,* donde abandonan los capilares para regular la secreción de diversas **hormonas de la adenohipófisis.** Dada esta disposición del flujo vascular, las hormonas liberadoras no tienen que entrar en la circulación sistémica; por tanto, no son diluidas por el mayor volumen sanguíneo y pueden actuar de manera oportuna en la regulación de la liberación de las hormonas de la adenohipófisis. Las principales hormonas (o factores) liberadoras e inhibidoras son las siguientes:

- La hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) estimula la liberación de tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*).
- La hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) estimula la liberación de corticotropina.
- La hormona liberadora de somatotropina (SRH, *somatotropin-releasing hormone*) estimula la liberación de somatotropina (hormona del crecimiento).
- La hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) estimula la liberación de hormona luteinizante (LH) y FSH.
- La hormona liberadora de prolactina (PRH, *prolactin-releasing hormone*) estimula la liberación de prolactina.
- El factor inhibidor de prolactina (PIF, *prolactin inhibitory factor*) inhibe la secreción de prolactina.

Los efectos fisiológicos de las hormonas hipofisarias se resumen en la tabla 13.2.

Tabla 13.2

Efectos fisiológicos de las hormonas hipofisarias

Hormona	Liberación/inhibición	Función
PARS DISTALIS		
Somatotropina (hormona del crecimiento)	*Liberación:* SRH (GHRH) *Inhibición:* somatostatina	El efecto generalizado en la mayoría de las células es aumentar las tasas metabólicas y estimular los hepatocitos para que liberen factores de crecimiento insulínico de tipo I y II, lo que aumenta la proliferación del cartílago y ayuda en el crecimiento de los huesos largos
Prolactina	*Liberación:* PRH *Inhibición:* PIF	Promueve el desarrollo de las glándulas mamarias durante el embarazo; estimula la producción de leche tras el parto (la secreción de prolactina es estimulada por la succión)
Corticotropina (ACTH, hormona adrenocorticotropa)	*Liberación:* CRH	Estimula la síntesis y liberación de hormonas (cortisol y corticosterona) de la corteza suprarrenal
Folitropina (FSH)	*Liberación:* GnRH y leptina *Inhibición:* inhibina (en hombres)	Estimula el crecimiento de los folículos ováricos secundarios y la secreción de estrógenos; estimula las células de Sertoli en los túbulos seminíferos para producir proteína fijadora de andrógenos
Hormona luteinizante (LH) en las mujeres	*Liberación:* GnRH	Ayuda a la FSH en la promoción de la ovulación, formación del cuerpo lúteo y secreción de progesterona y estrógenos, lo que crea una retroalimentación negativa al hipotálamo para inhibir LHRH en las mujeres
Hormona luteinizante (LH) en los hombres		Estimula las células de Leydig para secretar y liberar testosterona, que crea una retroalimentación negativa al hipotálamo para inhibir LHRH en los hombres
Tirotropina (TSH, hormona estimulante de la glándula tiroides)	*Liberación:* TRH *Inhibición:* la retroalimentación negativa la suprime a través del SNC	Estimula la síntesis y liberación de hormona tiroidea, que aumenta la tasa metabólica
PARS NERVOSA		
Oxitocina		Estimula las contracciones del músculo liso del útero durante el orgasmo; provoca contracciones del útero grávido en el parto (la estimulación del cérvix envía una señal al hipotálamo para secretar más oxitocina); la succión envía señales al hipotálamo y se produce más oxitocina, lo que provoca contracciones de las células mioepiteliales de las glándulas mamarias, que ayudan en la eyección de la leche
Vasopresina (hormona antidiurética [ADH])		Conserva el agua corporal mediante el aumento de su reabsorción por los riñones; se piensa que está regulada por la presión osmótica; provoca contracción de la musculatura lisa de las arterias, lo que eleva la presión arterial; puede restaurar la presión arterial normal tras una hemorragia grave

CRH, hormona liberadora de corticotropina; *FSH,* folitropina; *GHRH,* hormona liberadora de la hormona de crecimiento; *GnRH,* hormona liberadora de gonadotropinas; *LHRH,* hormona liberadora de hormona luteinizante; *PIF,* factor inhibidor de prolactina; *PRH,* hormona liberadora de prolactina; *SNC,* sistema nervioso central; *SRH,* hormona liberadora de somatotropina; *TRH,* hormona liberadora de tirotropina.

Adenohipófisis

La **adenohipófisis (lóbulo anterior de la hipófisis)** se desarrolla a partir de la bolsa de Rathke y consta de tres regiones: *pars distalis, pars intermedia* y *pars tuberalis.*

Pars distalis

Las células parenquimatosas de la pars distalis constan de células cromófilas y cromófobas.

Una cápsula fibrosa colagenosa densa e irregular recubre a la ***pars distalis*** (lóbulo anterior). El parénquima de la *pars distalis,* rodeado de fibras reticulares, se compone de cordones de células, conocidas como ***cromófilas y cromófobas.*** Las cromófilas, o células secretoras primarias de la *pars distalis,* tienen afinidad por los colorantes, mientras que las cromófobas carecen de dicha afinidad. Las cromófilas se subdividen además en **acidófilas,** que se tiñen con colorantes ácidos, y **basófilas,** que se tiñen con colorantes básicos. Sin embargo, habría que señalar que estas últimas designaciones se refieren a la afinidad de los gránulos secretores del interior de las células a los colorantes, no al citoplasma de la célula parenquimatosa. La liberación o el almacenamiento continuado de las hormonas contenidas en los gránulos secretores de las cromófilas son controlados por las **hormonas liberadoras (estimuladoras)** o **inhibidoras,** respectivamente. Como se ha indicado, estas hormonas estimuladoras o inhibidoras son fabricadas por neuronas situadas en el hipotálamo y transportadas por el sistema portal hipofisario al lecho capilar secundario de la *pars distalis.* El revestimiento endotelial del lecho capilar secundario es fenestrado, facilitando la difusión de factores liberadores/inhibidores a las células parenquimatosas y proporcionando lugares de entrada para las secreciones liberadas por las células del parénquima.

Cromófilas

Los gránulos secretores de las células cromófilas tienen afinidad por los colorantes histológicos: los que se tiñen de color rojo anaranjado con los colorantes *ácidos* y los que se tiñen de color azul con los colorantes *básicos*.

Acidófilas

Las células acidófilas, cuyos gránulos se tiñen de color rojo anaranjado con eosina, son de dos variedades: somatótropas y mamótropas.

Las células más abundantes en la *pars distalis* son **acidófilas,** cuyos gránulos son lo suficientemente grandes como para ser vistos en el microscopio óptico y se tiñen de color naranja a rojo con eosina (figs. 13.6 a 13.8). Hay dos tipos de acidófilas: **somatótropas** y **mamótropas.**

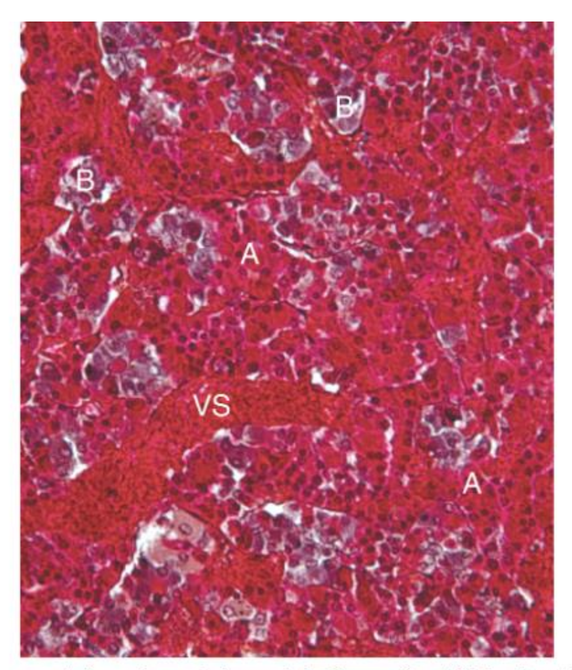


FIG. 13.6 Micrografía de bajo aumento de la *pars anterior* que demuestra la vascularización sanguínea (VS) de esta región y muestra también los dos tipos de células cromófilas: las acidófilas (A) de color rojo-anaranjado y las basófilas (B) de color azulado (×132).

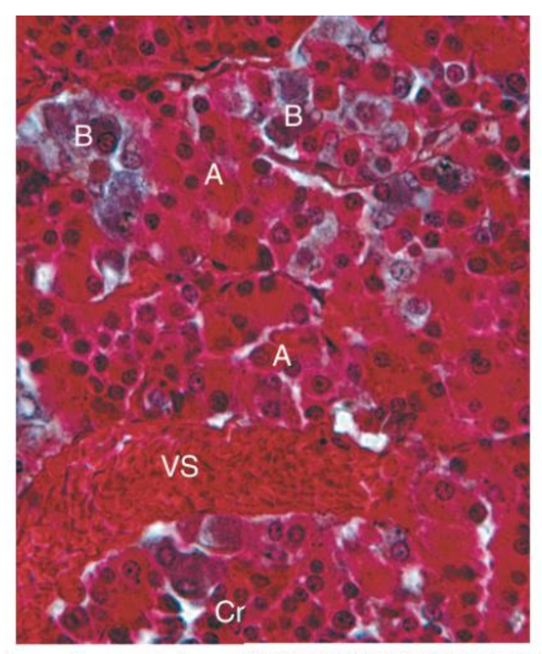


FIG. 13.7 Ampliación a mayor aumento de la figura 13.6 que muestra la vascularización sanguínea (VS) de la *pars anterior* y sus células cromófilas, las acidófilas (A) y las basófilas (B), así como las cromófobas (Cr).

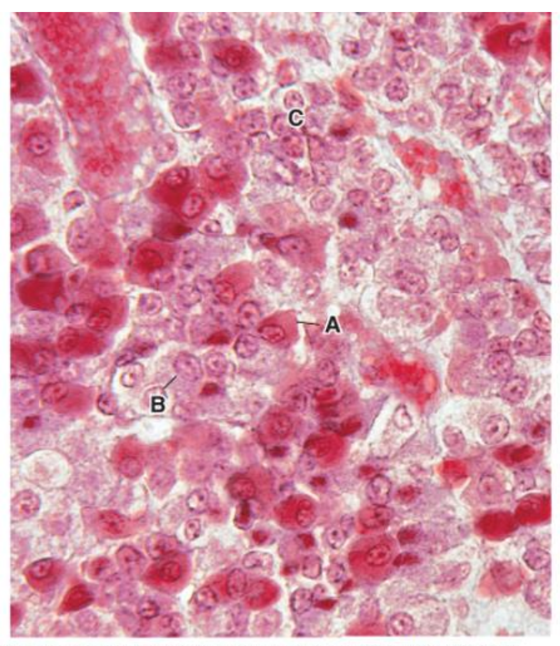


FIG. 13.8 Micrografía óptica de la hipófisis que muestra células cromófobas (C), acidófilas (A) y basófilas (B) (×470).

Las **somatótropas** tienen un núcleo situado en posición central; un aparato de Golgi moderado; pequeñas mitocondrias en forma de barra; abundante retículo endoplasmático rugoso (RER), y numerosos gránulos secretores de 300 a 400 nm de diámetro (fig. 13.9). Estas células producen **somatotropina** (hormona del crecimiento) y son estimuladas por la **hormona liberadora de somatotropina (SRH),** también conocida como *hormona liberadora de la hormona de crecimiento,* y son inhibidas por la somatostatina. La somatotropina tiene un efecto generalizado de aumento de las tasas metabólicas celulares. Esta hormona también induce a los hepatocitos a producir factor de crecimiento insulínico de tipo I y de tipo II, que aumentan las tasas mitóticas de los condrocitos del cartílago de crecimiento, promueven el alargamiento de los huesos largos y, por consiguiente, estimulan el crecimiento. Aproximadamente el 50% de todas las cromófilas son somatótropas y residen sobre todo en la cara lateral de la hipófisis.

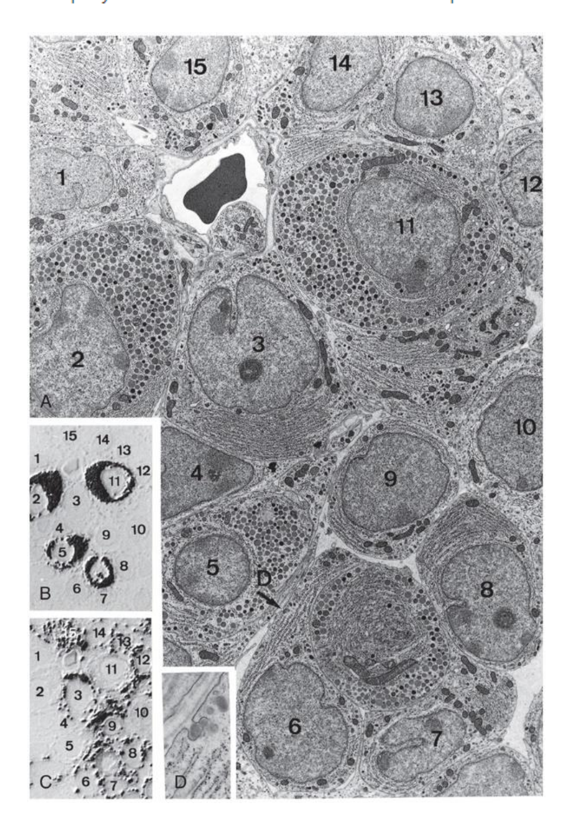


FIG. 13.9 Micrografía óptica y electrónica de la adenohipófisis de un ratón (×4.000). Obsérvense las células mamótropas (células 3, 6-9, 12-15) y las somatótropas (células 2, 5, 11), así como los gránulos secretores de estas células. (Tomado de Yamaji A, Sasaki F, Iwama Y, Yamauchi S. Mammotropes and somatotropes in the adenohypophysis of androgenized female mice: morphological and immunohistochemical studies by light microscopy correlated with routine electron microscopy. *Anat Rec.* 1992;233:103-110. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Las **mamótropas (lactótropas)** están dispuestas como células individuales más que en masas o grupos. Estas pequeñas células acidófilas poligonales tienen una población de orgánulos que no destaca. Sin embargo, durante la lactancia, los orgánulos se agrandan, y el aparato de Golgi puede llegar a ser tan grande como el núcleo. Estas células pueden

distinguirse por sus grandes gránulos secretores, formados por la fusión de gránulos más pequeños liberados por la red *trans* del Golgi (v. fig. 13.9). Estos gránulos fusionados, que pueden tener un diámetro de 600 nm, contienen la hormona **prolactina,** que promueve el desarrollo de la glándula mamaria durante el embarazo, así como la lactancia tras el nacimiento. La liberación de prolactina de las mamótropas es *estimulada* por la **hormona liberadora de prolactina** (y en cierta medida, limitada por la **hormona liberadora de tirotropina,** especialmente cuando está teniendo lugar la lactancia) y es *inhibida* por la **dopamina**.

Correlaciones clínicas

En las mujeres que nunca han estado embarazadas y en los hombres, aproximadamente el 10% de todas las cromófilas son mamótropas. Sin embargo, en las mujeres que han tenido dos o más embarazos, estas pueden constituir hasta el 30% de la población cromófila. Dado que la población de células mamótropas fluctúa, se cree que hay células madre presentes en la adenohipófisis que pueden diferenciarse en mamótropas y, probablemente, en otras acidófilas y basófilas. Algunos autores sugieren que las células madre son componentes de la población de células cromófobas de la adenohipófisis, mientras otros indican que son componentes de la población de células foliculoestrelladas.

Durante el embarazo, los estrógenos y la progesterona circulantes inhiben la secreción de prolactina. Los valores de estrógenos y de progesterona están disminuidos al nacer; por lo tanto, se pierde su efecto inhibidor. El número de células mamótropas también aumenta después del nacimiento. Al término del período de lactancia, los gránulos se degradan y el exceso de células mamótropas entra en regresión.

Basófilas

Las células basófilas, cuyos gránulos se tiñen de color azul con los colorantes básicos, son de tres variedades: corticótropas, tirótropas y gonadótropas.

Los gránulos de las células basófilas (v. figs. 13.5 a 13.8) se tiñen de color azul con los colorantes básicos. Hay tres tipos de células basófilas: **corticótropas, tirótropas** y **gonadótropas.**

1. Las **corticótropas** son células redondas a ovoides que constituyen un 10% de las cromófilas. Tienen un núcleo excéntrico, relativamente pocos orgánulos y gránulos secretores de entre unos 250 y 400 nm de diámetro. Las corticótropas sintetizan **proopiomelanocortina (POMC),** una proteína grande que es escindida dentro de las células corticótropas para producir **corticotropina** (**ACTH,** *adrenocorticotropic hormone*), **melanotropina** (**MSH,** *melanocyte-stimulating hormone*), **lipotropina β** (**β-LPH,** *β-lipotropic hormone*) y **endorfina β.**
   - La ACTH actúa sobre el receptor de melanocortina de tipo 2 en la corteza de la glándula suprarrenal, estimulando la liberación de glucocorticoides por las células de la zona fasciculada (v. apartado «Zona fasciculada»).
   - La MSH actúa sobre los melanocitos de la piel para producir melanina.
   - La β-LPH induce lipólisis y la síntesis de esteroides; también estimula a los melanocitos para que fabriquen pigmentos de melanina.
   - Las endorfinas β son analgésicos naturales que se unen a los receptores opioides.
2. Las **tirótropas** constituyen aproximadamente el 5% de la población cromófila y pueden reconocerse por sus pequeños gránulos secretores (de unos 150 nm de diámetro), que contienen ***tirotropina* (TSH).** La secreción es estimulada por la **TRH** e inhibida por la presencia de tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) (hormonas tiroideas) en la sangre. La TSH actúa en la estimulación de las células foliculares de la glándula tiroides para liberar tiroxina y triyodotironina.
3. Las **gonadótropas** constituyen aproximadamente el 10% de la población cromófila; son células redondas con el aparato de Golgi bien desarrollado y abundantes RER y mitocondrias. Sus gránulos secretores varían en diámetro de 300 a 400 nm. Las gonadótropas secretan **FSH** y **LH;** en los varones, algunos autores llaman a la LH ***hormona estimulante de las células intersticiales*** (***ICSH,*** *interstitial cell-stimulating hormone),* porque estimula la producción de hormonas esteroideas en las células intersticiales de los testículos. Sigue sin estar claro si existen dos subpoblaciones de gonadótropas, una que secreta FSH y la otra LH, o si ambas hormonas son producidas por una célula en diferentes fases del ciclo secretor. La secreción es estimulada por la **hormona liberadora de gonadotropinas** (**GnRH,** *gonadotropin-releasing hormone*), así como por la hormona **leptina,** y es inhibida por diversas hormonas producidas por los ovarios y los testículos.

Correlaciones clínicas

Las personas con **síndrome de Kallman** tienen niveles muy bajos de hormonas sexuales. Como consecuencia, las pacientes presentan pérdida del desarrollo sexual secundario (es decir, carecen de mamas y de vello púbico, y no tienen menstruación). Los hombres presentan micropene y retraso en el inicio de la pubertad. Este síndrome se produce por un **trastorno recesivo ligado al cromosoma X**, que también se manifiesta con trastornos del desarrollo adicionales, como atrofia del nervio óptico, paladar hendido, ceguera para los colores, criptorquidia y sordera (entre otros). La mutación se produce en el gen en el que el producto de proteína (conocido como **anosmina 1**) facilita durante la embriogénesis la migración de las células GnRH desde su ubicación original en las placodas olfativas hasta el hipotálamo en desarrollo.

Cromófobas

Las células cromófobas tienen muy poco citoplasma; por tanto, no captan el colorante fácilmente.

Las ***cromófobas*** son grupos de pequeñas células débilmente teñidas (v. figs. 13.7 y 13.8). Por lo general, estas células tienen menos citoplasma que las cromófilas y pueden representar cromófilas parcialmente desgranuladas, aunque algunas conservan una pequeña cantidad de gránulos secretores. Es posible que algunas cromófobas sean células madre inespecíficas que pueden repoblar la población de cromófobas.

Células foliculoestrelladas

Las **células foliculoestrelladas** constituyen una población grande de células no endocrinas en la *pars distalis,* ocupando regiones entre las cromófobas y las cromófilas. Aunque su función no está clara, tienen largas prolongaciones que forman conexiones comunicantes con las de otras células foliculoestrelladas y con las cromófilas. Se ha sugerido que estas células pueden tener múltiples funciones, como liberar péptidos que estimulan la liberación de hormonas desde las cromófilas; proporcionar soporte físico para cromófilas y cromófobas; fagocitosis, y, según algunos, actuar como células madre para regenerar las células parenquimatosas de la adenohipófisis.

Pars intermedia

La pars intermedia se encuentra entre la pars distalis y la pars nervosa, y contiene quistes que son restos de la bolsa de Rathke.

La ***pars intermedia*** se caracteriza por la presencia de muchos quistes revestidos por células cuboides, con contenido coloide (quistes de Rathke), que son restos del ectodermo de la bolsa de Rathke. También alberga cordones de células basófilas a lo largo de las redes de capilares. Estas células basófilas sintetizan la prohormona **POMC**, una proteína grande que, como se indicó anteriormente, es escindida dentro de las basófilas para producir **ACTH, β-LPH, MSH** y **endorfina β.**

Pars tuberalis

La pars tuberalis rodea el tallo hipofisario y se compone de células basófilas cuboides y cilíndricas bajas.

La ***pars tuberalis*** rodea el tallo hipofisario, pero con frecuencia está ausente en su cara posterior. Finas capas de tejido conjuntivo similar a la leptomeninge separan la *pars tuberalis* del tallo infundibular. La *pars tuberalis* está muy irrigada por arterias y el sistema portal hipofisario, a lo largo del cual se encuentran cordones longitudinales de células epiteliales de cuboides a cilíndricas bajas. El citoplasma de estas células basófilas contiene pequeños gránulos densos; gotitas de lípidos; gotitas coloidales intercaladas, y glucógeno. Aunque se desconoce si la *pars tuberalis* secreta hormonas específicas, algunas células presentan gránulos secretores que pueden contener **FSH** y **LH.**

Neurohipófisis

El **lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis)** se divide en la eminencia media, el infundíbulo (continuación del hipotálamo) y la *pars nervosa* (v. figs. 13.2 y 13.3).

Eminencia media

La **eminencia media** es la región de la neurohipófisis que aloja al **plexo capilar primario** y donde los axones de diversas neuronas que fabrican hormonas liberadoras e inhibidoras acaban liberando sus hormonas indirectamente en dicho plexo. La eminencia media, junto con la *pars nervosa,* la glándula pineal y otras tres regiones pequeñas del encéfalo (el órgano subfornical, el área postrema y el órgano vascular de la lámina terminal), aunque pertenecen al sistema nervioso central, carecen de barrera hematoencefálica. Se dice de estas estructuras que son **órganos circunventriculares** (**CVO,** *circumventricular organs*). Los tres primeros se consideran **componentes secretores,** ya que liberan hormonas, y los otros tres son **componentes sensoriales** de los CVO, ya que son receptores sensoriales que reconocen cambios en la temperatura, la presión osmótica, los niveles de hormonas, péptidos y de otros elementos bioquímicos en la sangre, así como la composición química del líquido cefalorraquídeo. Los CVO son capaces de realizar sus funciones porque al carecer de barrera hematoencefálica permiten que las sustancias presentes en el torrente sanguíneo entren a los espacios extracelulares en la proximidad de las células receptoras y que las hormonas liberadas por componentes de los CVO entren en los plexos capilares.

Tracto hipotalámico-hipofisario

Los axones de las células neurosecretoras de los núcleos supraóptico y paraventricular se extienden hacia la neurohipófisis como el tracto hipotalámico-hipofisario.

Los axones amielínicos, cuyos somas residen en los núcleos supraóptico y paraventricular y se proyectan hacia el lóbulo posterior de la hipófisis para terminar en las proximidades de los capilares, forman el **tracto hipotalámico-hipofisario** y constituyen la mayor parte de la neurohipófisis. El soma de estas células sintetiza **oxitocina** y **vasopresina** (**hormona antidiurética** [**ADH,** *antidiuretic hormone*]), así como trifosfato de adenosina (ATP) y acetilcolina. Las proteínas transportadoras, **neurofisina I** y **neurofisina II,** también producidas por las células de estos núcleos, se hallan unidas a la oxitocina y la vasopresina, respectivamente, en su desplazamiento por los axones hasta la neurohipófisis, donde son liberadas al torrente sanguíneo desde los terminales axónicos.

Pars nervosa

Los terminales distales de los axones del **tracto hipotalámico-hipofisario** finalizan en la ***pars nervosa*** y almacenan las neurosecreciones producidas por sus cuerpos celulares en el hipotálamo (fig. 13.10). Como se indicó anteriormente, los cuerpos celulares de las neuronas que secretan vasopresina se encuentran principalmente en el núcleo supraóptico del hipotálamo, mientras que los cuerpos celulares de las neuronas que secretan oxitocina se ubican, sobre todo, en el núcleo paraventricular del hipotálamo. Cada una de estas hormonas peptídicas viaja por los axones de sus respectivas neuronas en asociación con una proteína precursora conocida como *neurofisina I* o *neurofisina II.* En el momento que alcanzan la *pars nervosa* de la hipófisis, las hormonas han madurado y se escinden de sus precursores. La tinción con hematoxilina de alumbre de cromo revela distensiones de color azul-negro de los axones por microscopia óptica; se denominan ***cuerpos de Herring,*** y representan acumulaciones de gránulos neurosecretores (v. fig. 13.5) no solo en los terminales, sino también a lo largo de la longitud de los axones. En respuesta a la estimulación nerviosa, las hormonas se liberan desde los cuerpos de Herring al espacio perivascular cerca de los capilares fenestrados del plexo capilar.

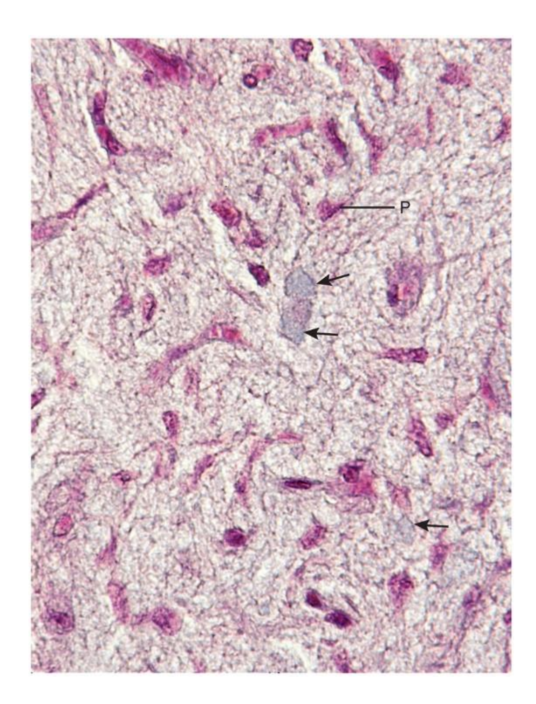


FIG. 13.10 Micrografía óptica de la *pars nervosa* de la hipófisis que muestra pituicitos (P) y cuerpos de Herring *(flechas)*. Los cuerpos de Herring son los terminales expandidos de las fibras nerviosas donde se almacenan los productos neurosecretores vasopresina (hormona antidiurética) y oxitocina (×132).

El tejido diana de la vasopresina (ADH) son los túbulos colectores del riñón, donde modula la permeabilidad de la membrana plasmática, que tiene el efecto de reducir el volumen urinario, pero aumentando su concentración (v. cap. 19). El órgano diana de la oxitocina es el miometrio del útero, donde se libera en las fases tardías del embarazo. La oxitocina desempeña un papel en el momento del parto mediante la estimulación de la contracción de la musculatura lisa uterina. Además, la oxitocina actúa en la secreción de la leche de la glándula mamaria mediante la estimulación de la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alveolos glandulares y los conductos de la glándula mamaria (v. cap. 20).

Los **pituicitos** constituyen aproximadamente el 25% del volumen de la *pars nervosa*. Son similares a las células neurogliales y ayudan a mantener los axones de la *pars nervosa* mediante su recubrimiento, así como sus dilataciones. Los pituicitos contienen gotitas de lípidos, pigmento lipocrómico y filamentos intermedios; tienen numerosas prolongaciones citoplásmicas que contactan y forman conexiones comunicantes entre ellas. Más allá de mantener los elementos nerviosos en la *pars nervosa*, no se han aclarado funciones adicionales de los pituicitos. Sin embargo, se cree que pueden contribuir con una función trófica al normal funcionamiento de los terminales axónicos neurosecretores y la neurohipófisis.

Correlaciones clínicas

1. Los **adenomas hipofisarios** son tumores frecuentes del lóbulo anterior de la hipófisis. Su crecimiento y expansión pueden suprimir la producción hormonal en otras células secretoras de la *pars distalis*. Cuando no se tratan, estos adenomas pueden erosionar el hueso circundante y otros tejidos nerviosos.
2. La **diabetes insípida** puede estar producida por lesiones en el hipotálamo o la *pars nervosa* que reducen la producción de ADH por las células neurosecretoras, cuyos terminales axónicos se encuentran en la neurohipófisis. Esta enfermedad no tiene nada que ver con la hormona insulina, pero ocasiona una disfunción renal que conduce a una reabsorción inadecuada de agua por los riñones, con la consiguiente poliuria (flujo urinario elevado) y deshidratación. A diferencia de la diabetes mellitus, en la que la orina tiene un sabor dulce *(mellitus* = miel*)* debido a su elevado contenido en azúcar, en la diabetes insípida la orina no tiene sabor *(insipidus* = insípida*)*.
3. El **pituicitoma** es un tumor de crecimiento lento, sumamente infrecuente, que se origina a partir de los pituicitos de la *pars nervosa*. Las personas con este tumor benigno manifiestan trastornos del campo visual, hipopituitarismo, así como cefaleas y mareos prolongados. El tumor suele aparecer en y por encima de la silla turca; los síntomas que manifiesta el paciente dependen de los efectos compresivos de la lesión. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del tumor, ya que la recurrencia con esta técnica es mínima.

Glándula tiroides

La glándula tiroides, situada en la parte anterior del cuello, secreta las hormonas tiroxina, triyodotironina y calcitonina.

La **glándula tiroides** se localiza justo por debajo de la laringe, anterior a la unión de los cartílagos tiroides y cricoides (fig. 13.11). Se compone de un **lóbulo derecho** y un **lóbulo izquierdo,** que están conectados a través de la línea media por un **istmo.** En algunas personas, la glándula tiene un **lóbulo piramidal** adicional que asciende desde el lado izquierdo del istmo. Este lóbulo adicional es un vestigio del conducto tirogloso, indicativo del descenso del primordio tiroideo a través de la lengua en formación.

La glándula tiroides está rodeada por una delgada cápsula de tejido conjuntivo denso irregular colagenoso, un derivado de la fascia cervical profunda. Incrustadas dentro de la cápsula, sobre la cara posterior de la glándula, se encuentran las glándulas paratiroides. Los tabiques de tejido conjuntivo derivados de la cápsula invaden el parénquima y proporcionan un conducto para los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y las fibras nerviosas. Estos tabiques de tejido conjuntivo rodean 20 a 40 folículos, y forman un lóbulo que está irrigado por una sola arteriola; cada lóbulo actúa de forma independiente del resto. Elementos de tejido conjuntivo más finos, compuestos sobre todo por fibras reticulares y un rico plexo capilar, surgen desde el límite del tejido conjuntivo de los lóbulos para rodear cada folículo, pero están separados de las células foliculares y parafoliculares por una delgada **lámina basal.** A veces, las células foliculares de los folículos cercanos pueden contactar entre sí e interrumpir la continuidad de la lámina basal.

La glándula tiroides produce **tiroxina** y **triyodotironina** (**T_4** y **T_3**), que estimulan la tasa de metabolismo, y **calcitonina,** que disminuye los niveles de calcio en la sangre y facilita el almacenamiento de calcio en los huesos (tabla 13.3).

Tabla 13.3

Hormonas y funciones de las glándulas tiroides, paratiroides, suprarrenales y pineales

Hormona	Fuente celular	Hormona reguladora	Función
GLÁNDULA TIROIDES			
Tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3)	Células foliculares	Tirotropina (TSH)	Facilitan la transcripción nuclear de los genes responsables de la síntesis de proteínas; aumentan el metabolismo celular y las tasas de crecimiento; facilitan los procesos mentales; aumentan la actividad de la glándula endocrina; estimulan el metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas; disminuyen el colesterol, los fosfolípidos y los triglicéridos; aumentan los ácidos grasos; disminuyen el peso corporal; aumentan la frecuencia cardíaca, la respiración y la acción muscular
Calcitonina (tirocalcitonina)	Células parafoliculares	Mecanismo de retroalimentación con la hormona paratiroidea	Reduce la concentración plasmática de calcio mediante la supresión de la resorción ósea
GLÁNDULAS PARATIROIDES			
Hormona paratiroidea (PTH)	Células principales	Mecanismo de retroalimentación con calcitonina	Aumenta la concentración de calcio en los líquidos corporales
GLÁNDULAS SUPRARRENALES			
Corteza suprarrenal			
Mineralocorticoides: aldosterona y desoxicorticosterona	Células de la zona glomerular	Angiotensina II y corticotropina (ACTH)	Controlan el volumen de líquido corporal y de las concentraciones de electrólitos mediante la actuación sobre los túbulos distales del riñón, lo que produce una excreción de potasio y una reabsorción de sodio
Glucocorticoides: cortisol y corticosterona	Células de la zona fasciculada (espongiocitos)	ACTH	Regulan el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas; disminuyen la síntesis de proteínas, aumentando los aminoácidos en la sangre; estimulan la gluconeogénesis mediante la activación del hígado para convertir los aminoácidos en glucosa; liberan ácidos grasos y glicerol; actúan como sustancias antiinflamatorias; reducen la permeabilidad capilar; suprimen la respuesta inmunitaria
Andrógenos: deshidroepiandrosterona y androstenodiona	Células de la zona reticular	ACTH	Proporcionan ligeras características masculinizantes
Médula suprarrenal			
Catecolaminas: adrenalina y noradrenalina	Células cromafines	Nervios simpáticos preganglionares y nervios esplácnicos	*Adrenalina* Dirige el mecanismo «lucha, huida o parálisis», preparando el cuerpo para un miedo o estrés intensos; aumenta la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, incrementando el flujo sanguíneo a los órganos y la liberación de glucosa del hígado para obtener energía *Noradrenalina* Produce una elevación de la presión arterial por vasoconstricción
GLÁNDULA PINEAL			
Melatonina	Pinealocitos	Noradrenalina	Puede influir en la actividad gonadal cíclica

Organización celular

El folículo tiroideo es la unidad estructural y funcional de la glándula tiroides.

A diferencia de la mayoría de las glándulas endocrinas, que almacenan sus productos de secreción dentro de las células del parénquima glandular, la glándula tiroides almacena su secreción en la luz de los **folículos** (figs. 13.12 y 13.13). Estas estructuras similares a quistes, con un diámetro que oscila de 0,2 a 0,9 mm, están constituidas por un epitelio cúbico simple, compuesto por **células foliculares** que rodean una luz central llena de **coloide** con el que están en contacto, así como por **células parafoliculares (células claras; células C),** que se encuentran en la periferia del folículo y no contactan con el coloide.

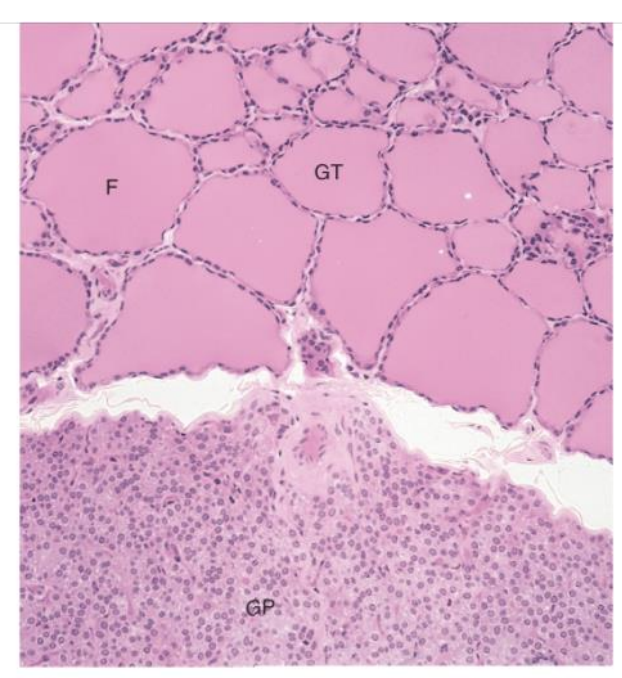


FIG. 13.12 Micrografía óptica de las glándulas tiroides y paratiroides. Obsérvense los folículos (F) llenos de coloide de la glándula tiroides (GT) en la parte superior de la figura. La parte inferior es la glándula paratiroides (GP), como se pone de manifiesto por la presencia de células principales y oxífilas (×132).

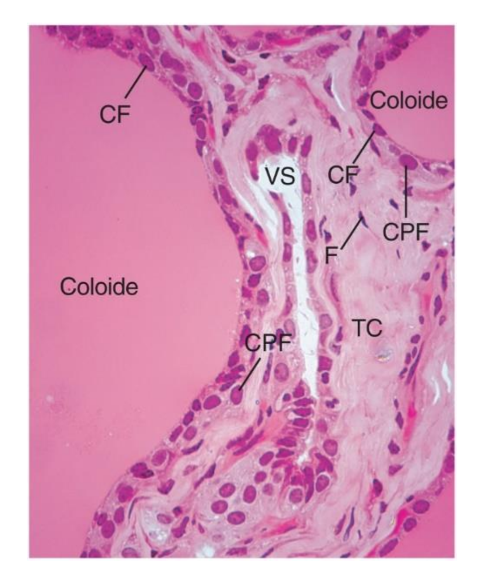


FIG. 13.13 Imagen a gran aumento del folículo tiroideo con coloide y su tejido conjuntivo circundante. Téngase en cuenta que las células foliculares (CF) fabrican el coloide, así como las hormonas tiroideas presentes en el coloide. Además, obsérvense las células parafoliculares (CPF) más grandes y de tinción más clara que fabrican la hormona calcitonina. El tejido conjuntivo (TC) de la glándula tiroides muestra la presencia de vasos sanguíneos (VS) y fibroblastos (F) (×540).

Células foliculares (células principales)

Las células foliculares (principales) tienen forma plana y cilíndrica baja.

Las **células foliculares** tienen una forma que varía entre cúbica baja y cilíndrica baja, siendo más altas cuando están activas. Estas células tienen receptores para la TSH en sus membranas plasmáticas basales, un núcleo redondo u ovoide con dos nucléolos y un citoplasma basófilo. Con frecuencia, su RER está dilatado y muestra zonas libres de ribosomas.

Estas células también tienen numerosos lisosomas localizados en la zona apical de la célula, mitocondrias en forma de bastón, un aparato de Golgi supranuclear y numerosas microvellosidades cortas que se extienden dentro del coloide (fig. 13.14). Se cree que las numerosas vesículas pequeñas, dispersas por todo el citoplasma, contienen **tiroglobulina,** una glicoproteína de secreción grande (660.000 D). *La presencia de TSH es imprescindible para la síntesis y la liberación de hormonas tiroideas.*

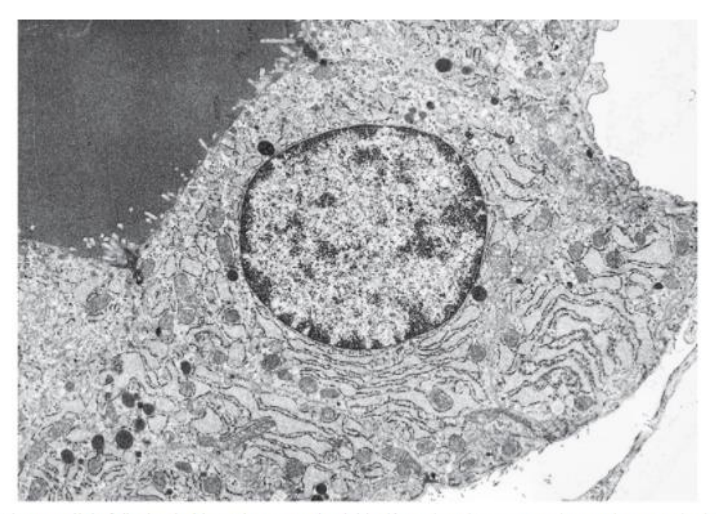


FIG. 13.14 Micrografía electrónica de una célula folicular tiroidea adyacente al coloide *(área de color negro en la esquina superior izquierda)* (×10.700). (Tomado de Mestdagh C, Many MC, Haalpern S, et al. Correlated autoradiographic and ion-microscopic study of the role of iodine in the formation of "cold" follicles in young and old mice. *Cell Tissue Res.* 1990;260:449-457.)

Síntesis de las hormonas tiroideas (T_3 y T_4)

La síntesis de las hormonas tiroideas está regulada por los niveles de yoduro y por la unión de la TSH a sus receptores de las células foliculares.

La síntesis de las hormonas tiroideas está regulada por los niveles de yoduro en la célula folicular, así como por la unión de la TSH a sus receptores específicos de las células foliculares. La unión de la TSH a sus receptores desencadena la producción de AMPc, activando la proteína cinasa A y la síntesis de T_3 y T_4.

La figura 13.15 esboza la vía de la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. La tiroglobulina se sintetiza en el RER y posteriormente es glicosilada tanto en el RER como en el aparato de Golgi. La proteína modificada es empaquetada en la red *trans* del Golgi. Las vesículas que contienen tiroglobulina son transportadas a la membrana plasmática apical, desde donde liberan su contenido al coloide, que se almacena en la luz del folículo.

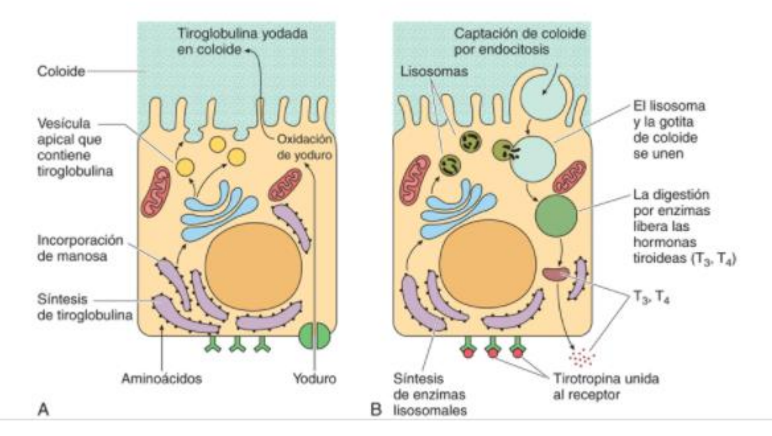


FIG. 13.15 Diagrama esquemático de la síntesis y yodación de tiroglobulina **(A)** y liberación de hormona tiroidea (B).

El yodo es reducido a yoduro (I^-) dentro del tubo digestivo y preferentemente absorbido y transportado por el torrente sanguíneo a la glándula tiroides. El yoduro es endocitado a través de transportadores de sodio/yoduro dependientes de energía localizados en la membrana plasmática basal de las células foliculares, de modo que la concentración de yoduro intracelular es de 20-30 veces la del plasma. Una vez en el citosol, el yoduro es transferido fuera de la célula folicular a la interfase coloide-membrana plasmática a través de un transportador yoduro/cloruro, conocido como ***pendrina.*** A la vez que se transfiere el yoduro, la **tiroglobulina** no yodada y la **peroxidasa tiroidea** también se incorporan al coloide desde la célula folicular. En la interfase coloide-célula folicular, el yoduro es oxidado por la peroxidasa tiroidea, un proceso que requiere la presencia de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El yoduro activado permanece en la interfase coloide-célula folicular. Desde allí participa en la iodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina, formándose **tirosina monoyodada** (**MIT,** *monoiodinated tyrosine*) y **tirosina diyodada** (**DIT,** *diiodinated tyrosine*). Luego se forman las tirosinas triyodada y tetrayodada por el acoplamiento de una MIT y una DIT o por el acoplamiento de dos DIT, respectivamente. Cada molécula de tiroglobulina tiene menos de cuatro moléculas de T_4 y menos de 0,3 residuos de T_3. La tiroglobulina yodada es liberada desde la interfase célula folicular-coloide por las células foliculares y se almacena en el coloide.

Liberación de las hormonas tiroideas (T_3 y T_4)

La tirotropina estimula las células foliculares de la glándula tiroides para que liberen T_3 y T_4 al torrente sanguíneo.

La unión de la **TSH** a **sus receptores** de la membrana plasmática basal estimula las células cuboides bajas para convertirse en células cilíndricas bajas (v. fig. 13.15). Además, forman filopodios en su membrana plasmática apical, endocitando alícuotas de coloide. Las vesículas citoplásmicas que contienen coloide se fusionan con los endosomas tempranos (o tardíos). Dentro de los endosomas, los residuos yodados son escindidos de la tiroglobulina por proteasas y transferidos al citosol como monoyodotirosina, diyodotirosina, T_3 y T_4 libres.

La monoyodotirosina y la diyodotirosina son despojadas de su yodo por la enzima **yodotirosina deshalogenasa,** y tanto el yodo como el aminoácido tirosina pasan a formar parte de sus respectivas reservas dentro del citosol para un uso posterior.

Las hormonas T_3 y T_4 son liberadas a través de la membrana plasmática basal de las células foliculares y entran en los espacios de tejido conjuntivo de la glándula tiroides para su distribución por el torrente sanguíneo. Una vez allí, tanto la T_3 como la T_4 se unen a una proteína transportadora, la **globulina fijadora de tiroxina,** para ser transportada a las células diana. Cabe señalar que tanto la T_3 como la T_4 pueden unirse a otras proteínas transportadoras, la **transtiretina,** la **albúmina** y algunas **lipoproteínas.** La transtiretina es responsable de transportar T_3 y T_4 hasta el líquido cefalorraquídeo; la albúmina fija aproximadamente el 10% de las hormonas tiroideas, y las lipoproteínas fijan aproximadamente el 5% para transportarlas a sus células diana. La T_4 constituye alrededor del 90% de la hormona liberada y, aunque tiene una vida media de unos 6 días, tiene solo un 20% de la eficacia de la T_3, que tiene una vida media de tan solo 1 día. Aproximadamente un tercio de la T_4 entra en el hígado, el corazón o el riñón, donde se convierte por la enzima **5′-yodinasa** en T_3, la forma más eficaz de la hormona.

Correlaciones clínicas

1. La **enfermedad de Graves** se caracteriza por la hiperplasia de las células foliculares, lo que aumenta el tamaño de la glándula tiroides de dos a tres veces por encima de lo normal. La producción de las hormonas tiroideas también está muy aumentada, de 5 a 15 veces lo normal (**hipertiroidismo**). Otro síntoma es el **exoftalmos**, o protrusión de los globos oculares. Aunque la enfermedad de Graves puede producirse por varias causas, la más habitual es la unión de los anticuerpos del tipo imunoglobulina G (IgG) autoinmunitaria a los receptores de la TSH, unión que estimula las células foliculares tiroideas.
2. Una ingesta insuficiente de yodo hace que la glándula tiroides se agrande, un proceso llamado **bocio simple**. Por lo general, el bocio no se asocia con hipertiroidismo o hipotiroidismo. Esta enfermedad puede tratarse con yodo en la dieta.
3. El **hipotiroidismo** se caracteriza por síntomas como cansancio, dormir hasta un máximo de 14 o 16 h al día, debilidad muscular, disminución de la frecuencia cardíaca, disminución del gasto cardíaco y del volumen sanguíneo, bradipsiquia, fallo de las funciones corporales, estreñimiento y pérdida del crecimiento del cabello. Los pacientes con hipotiroidismo grave pueden desarrollar **mixedema**, que se caracteriza por flacidez bajo los ojos e hinchazón de la cara que se debe a un edema sin fóvea de la piel e infiltración de un exceso de glicosaminoglicanos y proteoglicanos en la matriz extracelular. El **cretinismo** es una forma extrema de hipotiroidismo en la vida fetal y durante la infancia que se caracteriza por la falta de crecimiento y la discapacidad intelectual a causa de una ausencia congénita de la glándula tiroides.
4. Los **nervios laríngeo externo** y **laríngeo recurrente** que inervan la musculatura laríngea están estrechamente unidos a la glándula tiroides y deben ser aislados y protegidos durante la **tiroidectomía**. El daño en cualquiera de estos dos nervios ocasiona ronquera y probablemente la pérdida del habla.

Efectos fisiológicos de la triyodotironina y la tiroxina

Una vez que la $\mathbf{T_3}$ y la $\mathbf{T_4}$ entran en el torrente sanguíneo, se unen a proteínas fijadoras plasmáticas. Desde allí son liberadas lentamente a los tejidos, contactan con sus células diana y atraviesan las membranas plasmáticas de estas células. El transporte a través de la membrana de las células diana es efectuado por una serie de proteínas transportadoras, como el **polipéptido transportador de aniones orgánicos 1C1** (**OATP1C1,** *organic anion transporter polypeptide 1C1*) en el cerebro y el **transportador de monocarboxilatos 8** (**MTC8,** *monocarboxylate transporter 8*) en el resto del organismo. A medida que ambas hormonas entran en el citoplasma de la célula diana, se unen a proteínas intracelulares y se utilizan lentamente durante un período de varios días a semanas. Dado que solo la hormona libre tiene la capacidad de entrar en la célula y que la T_3 se une con menos avidez a la transtiretina que la T_4, entra más T_3 que T_4 en el citoplasma. Una vez en la célula diana, tanto la T_3 como la T_4 se unen a **proteínas nucleares receptoras de hormona tiroidea,** pero la T_3 lo hace con una afinidad mucho mayor que la T_4, lo que también representa la mayor actividad biológica de la T_3. La T_3 y la T_4 fijadas entran en el núcleo, donde estimulan la transcripción de muchos genes que codifican diversos tipos de proteínas (v. tabla 13.3), lo que da lugar a un aumento generalizado en el metabolismo celular que puede llegar a doblar la tasa en reposo. La T_3 y la T_4 también incrementan la tasa de crecimiento en los jóvenes, facilitan los procesos mentales y estimulan la actividad de las glándulas endocrinas.

En general, las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo de los hidratos de carbono. Disminuyen la síntesis de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, pero aumentan la síntesis de ácidos grasos y la absorción de diversas vitaminas. El aumento en la producción de hormonas tiroideas también disminuye el peso corporal e incrementa la frecuencia cardíaca, el metabolismo, la respiración, la función muscular y el apetito. Cantidades excesivas de hormonas tiroideas producen temblor muscular, cansancio, impotencia en los hombres, y reducción o ausencia de menstruación en las mujeres.

Correlaciones clínicas

Las personas que tienen una forma mutada del transportador de monocarboxilatos 8 (MTC8) presentan un trastorno hereditario ligado al cromosoma X conocido como **síndrome de Allen-Herndon-Dudley**. Esta enfermedad rara, que afecta casi exclusivamente a los hombres, se distingue por niveles séricos de T_3 elevados y por una serie de trastornos neurológicos producidos durante el desarrollo, como discapacidad intelectual grave, movimientos espásticos, hipotonía muscular, malformaciones articulares y trastornos del habla.

Células parafoliculares (células claras, células C)

Las células parafoliculares secretan calcitonina; se encuentran de forma individual o formando pequeños grupos de células en la periferia del folículo.

Las **células parafoliculares (células claras; células C),** consideradas como parte del DNES, derivan de las células de la cresta neural y migran hacia las quintas bolsas faríngeas derecha e izquierda y, desde allí, continúan para entrar en la glándula tiroides en desarrollo. Se encuentran individualmente o en grupos entre las células foliculares, pero no alcanzan la luz del folículo (v. fig. 13.13). Aunque las células parafoliculares son de dos a tres veces más grandes que las células foliculares, representan solo alrededor del 0,1% del epitelio folicular. Las micrografías electrónicas muestran un núcleo redondo u oval; RER moderado; mitocondrias alargadas; un aparato de Golgi bien desarrollado, y pequeños gránulos secretores densos (de 0,1 a 0,4 µm de diámetro) situados en el citoplasma basal. Estos gránulos secretores contienen **calcitonina (tirocalcitonina),** una hormona peptídica que inhibe la resorción ósea por los osteoclastos, lo que reduce la concentración de calcio en la sangre. Cuando el nivel de calcio circulante es alto, se estimula la liberación de calcitonina (v. cap. 7).

Glándulas paratiroides

La ausencia de glándulas paratiroides es incompatible con la vida, porque la hormona paratiroidea (PTH) regula los niveles de calcio en sangre.

Las **glándulas paratiroides,** por lo general en número de cuatro, están situadas en la superficie posterior en ambos polos (superior e inferior) de los lóbulos derecho e izquierdo de la glándula tiroides. Cada glándula está envuelta en su propia cápsula delgada de tejido conjuntivo colagenoso (v. fig. 13.11).

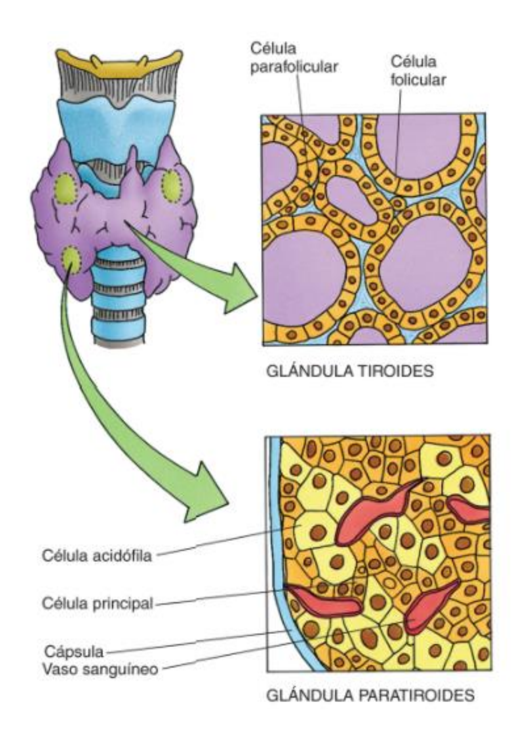


FIG. 13.11 Diagrama esquemático de las glándulas tiroides y paratiroides.

Dado su origen embriológico (tercera y cuarta bolsas faríngeas) y el descenso al cuello con el primordio del timo y la glándula tiroides, las glándulas paratiroides pueden estar ubicadas en cualquier lugar a lo largo del trayecto de descenso; también puede haber glándulas paratiroides supernumerarias. Una vez que llegan a su ubicación final, las glándulas crecen lentamente, alcanzando su tamaño adulto aproximadamente a los 20 años de vida. Estas glándulas producen **PTH** (**hormona paratiroidea,** *parathyroid hormone*), que actúa sobre el hueso, los riñones y el intestino para aumentar los niveles de calcio en la sangre.

Organización celular paratiroidea

El parénquima de las glándulas paratiroides consta de dos tipos de células: las células principales y las células oxífilas o acidófilas.

Cada glándula paratiroides es una pequeña estructura ovoide, de unos 5 mm de longitud, 4 mm de ancho y 2 mm de grosor, y pesa alrededor de 25-50 mg. Prolongaciones de la cápsula de tejido conjuntivo entran en la glándula en forma de tabiques, acompañados de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Los tabiques sirven principalmente para soportar el parénquima y una rica red capilar para las células parenquimatosas, que se hallan dispuestas en cordones o grupos de células. El estroma del tejido conjuntivo en los adultos de cierta edad contiene a menudo muchos adipocitos, que pueden ocupar hasta el 60% de la glándula. El parénquima de las glándulas paratiroides se compone de dos tipos de células: **células principales** y **células oxífilas o acidófilas** (figs. 13.12 y 13.16).

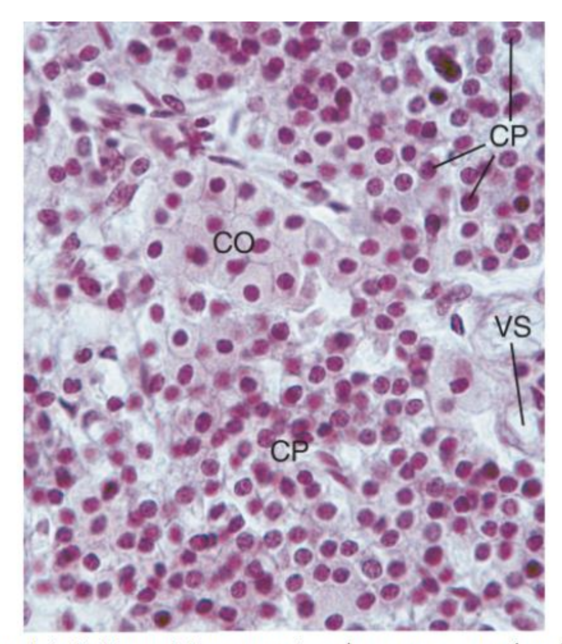


FIG. 13.16 Micrografía óptica de gran aumento de la glándula paratiroides que muestra su riqueza en vasos sanguíneos (VS), así como las células principales (CP) pequeñas y densamente empaquetadas y sus células oxífilas (CO) más grandes y teñidas más claras (×540).

Células principales

Las células principales sintetizan la hormona paratiroidea (PTH).

Las células parenquimatosas más importantes de las glándulas paratiroides son las **células principales** (diámetro de 5-8 µm), teñidas ligeramente por la eosina, que contienen gránulos del pigmento lipofuscina dispersos por todo el citoplasma. Contienen gránulos densos más pequeños, de 200 a 400 nm de diámetro, que surgen del aparato de Golgi y se desplazan hacia la periferia de la célula, y representan los gránulos secretores que contienen **PTH.** Las micrografías electrónicas también revelan un aparato de Golgi yuxtanuclear, mitocondrias alargadas y abundante RER. De vez en cuando, los desmosomas unen entre sí a células principales adyacentes. Un cilio primario puede extenderse en el espacio extracelular. Algunas células principales tienen un aparato de Golgi más pequeño, gránulos secretores escasos y grandes cantidades de glucógeno; se piensa que estas células se encuentran en una fase inactiva.

Las células principales fabrican, almacenan y liberan rápidamente la PTH en respuesta a cambios en los niveles de calcio en sangre. Cuando es necesario, estas células pueden entrar en el ciclo celular y aumentar su población. Estas propiedades de las células principales aseguran que la glándula paratiroides pueda responder a los ajustes inmediatos, a medio y a largo plazo a los cambios en el nivel de calcio en sangre y la homeostasis del calcio.

El precursor, la **hormona preproparatiroidea,** es sintetizado por las células principales en los ribosomas del RER, se escinde rápidamente a medida que se transporta a las cisternas del RER para formar la **hormona proparatiroidea** y un polipéptido. Al alcanzar el aparato de Golgi, la hormona proparatiroidea es escindida de nuevo a PTH y otro polipéptido pequeño. La hormona es empaquetada en la región *trans* del aparato de Golgi en gránulos secretores y liberada mediante exocitosis a través de la superficie celular. La liberación de la PTH es dependiente de un receptor de calcio de membrana plasmática, conocido como ***receptor transmembrana de calcio (CaSR),*** que se une a una proteína G. Si el CaSR tiene ligado calcio, lo que indica que el nivel de calcio en la sangre es adecuado, el CaSR fuerza a la proteína G a inhibir la liberación de PTH. Sin embargo, si el calcio no está unido al CaSR, lo que indica niveles insuficientes de calcio en la sangre, la proteína G se activa, y la PTH es liberada por las células principales (v. tabla 13.3).

Células oxífilas

Se cree que las células oxífilas son el estado inactivo de las células principales.

El segundo tipo de célula que se encuentra en las glándulas paratiroides es la **célula oxífila.** Su función es desconocida, aunque algunos autores creen que las células oxífilas y una tercera célula, descrita como una **célula intermedia,** probablemente representan fases inactivas de un mismo tipo celular, y las células principales son las activamente secretoras.

Las células oxífilas son menos numerosas, más grandes (de 6-10 µm de diámetro) y se tiñen más intensamente con eosina que las células principales; aparecen en grupos y como células aisladas. Tienen más mitocondrias que las células principales, pero su aparato de Golgi es pequeño y existe poco RER. El glucógeno citosólico está rodeado por mitocondrias.

Efecto fisiológico de la hormona paratiroidea

La PTH ayuda a mantener la adecuada concentración de iones calcio en el líquido extracelular, así como en el plasma (de 8,5-10,5 mg/dl). Esta hormona actúa sobre las células de los huesos, los riñones e, indirectamente, los intestinos, lo que conduce a un *aumento* de la **concentración sérica de ion calcio** y a una *disminución* de la **concentración sérica de fosfato** (v. tabla 13.3). Cuando esta desciende por debajo de lo normal, las células principales aumentan su producción y liberación de PTH, e incrementan rápidamente hasta 10 veces su tasa de secreción normal. Esta rápida respuesta es especialmente importante debido a las múltiples funciones del calcio en la homeostasis, como su papel en la estabilización de los gradientes iónicos a través de la membrana plasmática de las células musculares y nerviosas y su papel en la liberación de neurotransmisores en los terminales axónicos.

La relación entre la PTH y la calcitonina representa un doble mecanismo de regulación de los niveles de calcio en sangre: la PTH aumenta los niveles de calcio en suero, y la calcitonina tiene el efecto contrario.

En el hueso, la PTH se une a los receptores en los osteoblastos, e indica a las células que aumenten su secreción de **factor estimulante de osteoclastos.** Este factor induce la activación de los osteoclastos, lo que incrementa la resorción ósea y la liberación final de iones calcio en sangre (v. cap. 7). En los riñones, la PTH: 1) evita la pérdida de calcio en la orina al inducir su reabsorción en los túbulos distales desde el ultrafiltrado; 2) estimula las células del túbulo renal proximal para que sinteticen y liberen **calcitriol** (la forma fisiológicamente activa de la **vitamina D**), y 3) inhibe la reabsorción de fosfato por parte de las células del túbulo proximal, reduciendo de este modo la concentración sérica de fosfato. En el aparato digestivo, la PTH controla la captación de calcio, ya que la vitamina D es necesaria para la absorción intestinal de calcio. La vitamina D estimula la mucosa intestinal para absorber calcio induciendo a las células epiteliales de la vellosidad intestinal a formar proteína fijadora de calcio, que se ubica en las microvellosidades y facilita el transporte de calcio a las células epiteliales.

Correlaciones clínicas

1. La enfermedad llamada **hiperparatiroidismo primario**, que puede ser producida por un tumor en una de las glándulas paratiroides, se caracteriza por altos niveles de calcio en sangre, bajos niveles de fosfato sanguíneo, pérdida de mineral óseo y, en ocasiones, cálculos renales. El **hiperparatiroidismo secundario** puede desarrollarse en pacientes con **raquitismo**, ya que el calcio no puede ser absorbido por el intestino debido a la deficiencia de vitamina D; por tanto, la concentración de iones calcio en la sangre es baja.
2. El **hipoparatiroidismo** se produce por una deficiencia en la secreción de PTH, con frecuencia ocasionado por una lesión de las glándulas paratiroides o por su extirpación durante la cirugía de la glándula tiroides. Esta enfermedad se caracteriza por bajos niveles de calcio en sangre, retención de calcio óseo y aumento de la reabsorción de fosfato en el riñón. Los principales síntomas son entumecimiento o adormecimiento, hormigueo, **espasmos carpopedios** (calambres musculares) en las manos y los pies, **tetania muscular** (temblores) en los músculos faciales y laríngeos, confusión mental y pérdida de memoria. El único tratamiento es la administración de altas dosis intravenosas de gluconato cálcico, vitamina D y calcio oral.
3. Se debe tener cuidado durante la **tiroidectomía** y preservar las glándulas paratiroides y mantener su aporte sanguíneo, ya que la falta de dichas glándulas es incompatible con la vida.

Glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales producen dos grupos diferentes de hormonas: esteroideas y catecolaminas.

Las **glándulas suprarrenales** se encuentran en los polos superiores de los riñones, incluidas en tejido adiposo. Las glándulas suprarrenales derecha e izquierda no son imágenes especulares la una de la otra; más bien, la glándula suprarrenal derecha tiene forma de pirámide y asienta directamente sobre la parte superior del riñón derecho, y la glándula suprarrenal izquierda tiene forma semilunar y se encuentra a lo largo del borde interno del riñón izquierdo desde el hilio hacia su polo superior.

Ambas glándulas tienen alrededor de 1 cm de grosor, 2 cm de anchura en el vértice y hasta 5 cm en la base; cada una pesa de 7 a 10 g. El parénquima de la glándula se divide en dos regiones histológica y funcionalmente diferentes: una parte externa amarillenta, que representa alrededor del 80-90% del órgano, llamada ***corteza suprarrenal,*** y una parte interna, pequeña y oscura, llamada ***médula suprarrenal*** (fig. 13.17). Aunque ambas regiones tienen una función endocrina, cada una se desarrolla a partir de un origen embriológico diferente y desempeña una función diferente. La **corteza suprarrenal,** que surge del mesodermo, produce un grupo de hormonas llamadas ***corticoides,*** que se sintetizan a partir del **colesterol.** La secreción de estas hormonas, **cortisol** y **corticosterona,** está regulada por la **ACTH,** una hormona secretada por la adenohipófisis. La **médula suprarrenal,** que surge de la cresta neural, está funcionalmente relacionada y regulada por el sistema nervioso simpático; produce las hormonas **adrenalina** y **noradrenalina** (v. tabla 13.3).

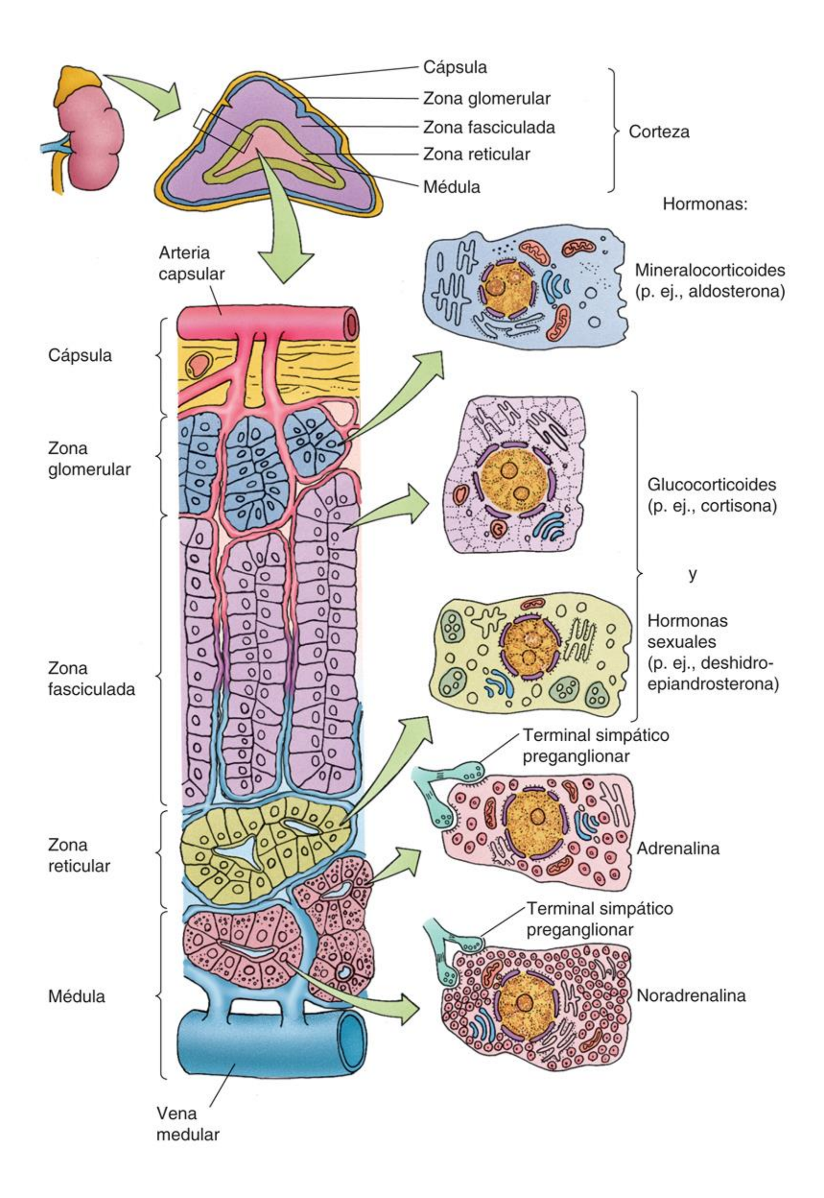


FIG. 13.17 Esquema de la glándula suprarrenal y sus tipos de células.

Las glándulas suprarrenales son retroperitoneales (situadas detrás del peritoneo). Están rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo que envía tabiques al parénquima de la glándula, acompañados de vasos sanguíneos y nervios. La cápsula tiene grandes cantidades de tejido adiposo.

Aporte sanguíneo a la glándula suprarrenal

Arterias de tres fuentes diferentes proporcionan a las glándulas suprarrenales un aporte sanguíneo abundante.

Las glándulas suprarrenales tienen uno de los aportes sanguíneos más ricos del organismo (fig. 13.18), de modo que cada glándula suprarrenal está irrigada por tres arterias independientes, las **arterias suprarrenales superior, media** e **inferior**, cada una con un origen distinto.

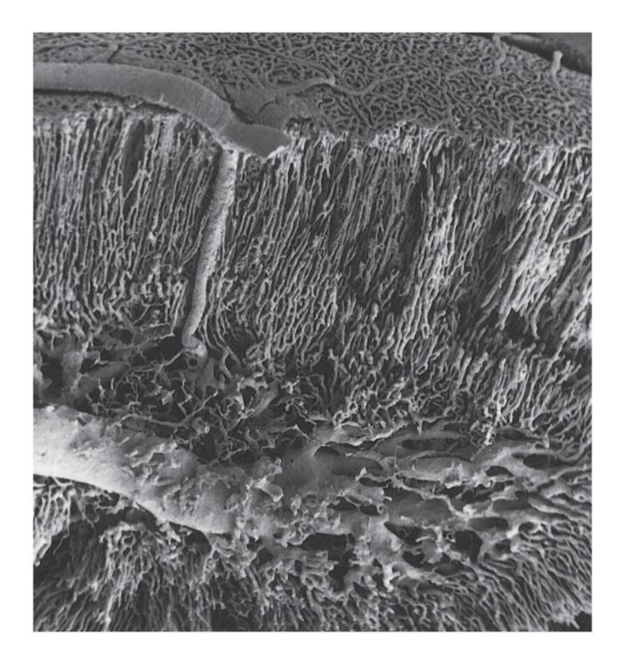


FIG. 13.18 Micrografía electrónica de barrido de la glándula suprarrenal de una rata que demuestra la microcirculación en la corteza y la médula (×80). (Tomado de Kikuta A, Murakami T. Microcirculation of the rat adrenal gland: a scanning electron microscope study of vascular casts. *Am J Anat.* 1982;164:19-28. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Estas arterias atraviesan la cápsula y forman un **plexo subcapsular.** Del plexo nacen **arterias corticales cortas** que, en el parénquima cortical, forman una red de capilares sinusoidales fenestrados (con diafragmas). Los diámetros de los poros de las paredes endoteliales de estos capilares aumentan desde los 100 nm en la corteza externa a 250 nm en la corteza profunda, donde los capilares sinusoidales confluyen con un plexo venoso. Pequeñas vénulas que se originan en esta zona pasan a través de la médula suprarrenal y drenan en una vena suprarrenal, que emerge del hilio. La vena suprarrenal derecha se une a la vena cava inferior, y la vena suprarrenal izquierda drena en la vena renal izquierda.

Arterias corticales largas adicionales atraviesan sin ramificarse por la corteza y llegan a la médula, donde forman redes de capilares. *De este modo, la médula recibe un doble aporte sanguíneo: 1) un aporte arterial de las arterias corticales largas, y 2) numerosos vasos de los lechos capilares corticales.*

Corteza suprarrenal

La corteza suprarrenal se subdivide en tres zonas que producen tres clases de esteroides.

La corteza **suprarrenal** se subdivide histológicamente en tres zonas concéntricas denominadas, desde la cápsula hacia el interior, **zona glomerular, zona fasciculada** y **zona reticular** (figs. 13.19 a 13.21; v. fig. 13.17), cuyas células parenquimatosas secretan varias **hormonas esteroideas.** Cada una de las tres zonas de la corteza suprarrenal se dice que secreta hormonas específicas sin almacenarlas. Los límites entre estas zonas se solapan; así pues, es mejor considerar la corteza como una unidad secretora para las tres clases de hormonas corticosuprarrenales (por supuesto, el profesor de la asignatura puede opinar otra cosa, en cuyo caso es mejor que el estudiante siga el punto de vista del profesor).

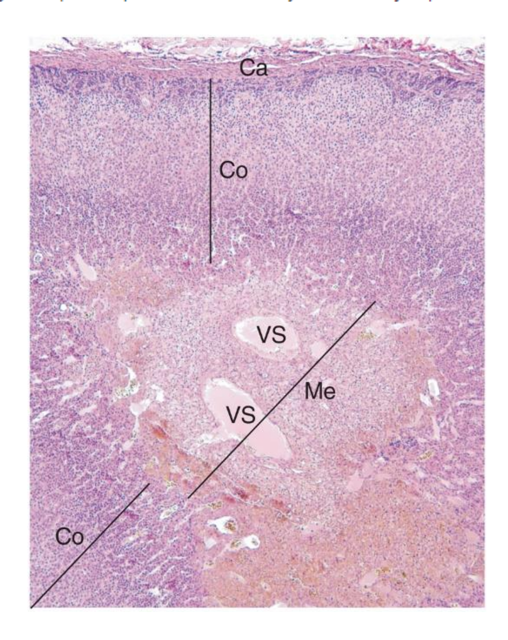


FIG. 13.19 Imagen a bajo aumento de la glándula suprarrenal que muestra su cápsula colagenosa densa e irregular (Ca), la corteza (Co) que envuelve la médula (Me) y los vasos sanguíneos (VS) de la médula (×56).

Las tres clases de hormonas corticosuprarrenales –**mineralocorticoides, glucocorticoides** y **andrógenos**– son sintetizadas a partir del **colesterol,** el principal componente de las **lipoproteínas de baja densidad.** El colesterol es absorbido de la sangre y se almacena esterificado en gotitas lipídicas citoplásmicas de las células corticales. Cuando estas células son estimuladas, el colesterol es liberado y utilizado en la síntesis de hormonas en el **retículo endoplasmático liso (REL)** por enzimas que se encuentran allí y en las mitocondrias. El colesterol y los productos intermedios de la hormona que está siendo sintetizada se transfieren entre el REL y las mitocondrias hasta que se produce la hormona final. Por tanto, la síntesis de estas hormonas depende de la capacidad del colesterol y de los productos intermedios para entrar en las mitocondrias, un proceso regulado por la **proteína reguladora aguda esteroidógena**.

Zona glomerular

Cuando son estimuladas por la angiotensina II y la ACTH, las células parenquimatosas de la zona glomerular sintetizan y liberan las hormonas aldosterona y desoxicorticosterona.

El anillo concéntrico exterior de las células parenquimatosas capsulares, situado justo debajo de la cápsula suprarrenal, es la **zona glomerular,** que constituye aproximadamente el 13% del volumen suprarrenal total (v. fig. 13.17). Las pequeñas células cilíndricas que componen esta zona están dispuestas en cordones y grupos. Sus pequeños núcleos, que se tiñen de oscuro, contienen uno o dos nucléolos, y su citoplasma acidófilo contiene un abundante y extenso REL, **mitocondrias** pequeñas con **crestas transversales,** un aparato de Golgi bien desarrollado, abundante RER y ribosomas libres. En el citoplasma también se hallan dispersas algunas gotitas de lípidos. Desmosomas y pequeñas conexiones comunicantes unen ocasionalmente las células entre sí, y algunas células tienen cortas microvellosidades.

Las células parenquimatosas de la zona glomerular sintetizan y secretan **hormonas mineralocorticoideas,** principalmente **aldosterona,** y algunas de ellas, **desoxicorticosterona.** La síntesis de estas hormonas es estimulada por la **angiotensina II** y la **ACTH,** ambas esenciales para la propia supervivencia de las células glomerulares. Las hormonas mineralocorticoideas controlan el equilibrio hidroelectrolítico en el organismo alterando la funcionalidad de los túbulos renales, concretamente de los túbulos contorneados distales (v. cap. 19).

Las **células progenitoras** situadas en la interfase de las zonas glomerular y fascicular mantienen el tamaño y la población celular de la corteza suprarrenal al entrar en el ciclo celular y producir más células parenquimatosas corticosuprarrenales.

Zona fasciculada

Cuando son estimuladas por la ACTH, las células parenquimatosas de la zona fasciculada (espongiocitos) sintetizan y liberan las hormonas cortisol y corticosterona.

La capa concéntrica intermedia de células de la corteza suprarrenal es la **zona fasciculada,** la capa más grande de la corteza, que representa hasta el 70% del volumen total de la glándula. Esta zona contiene capilares sinusoidales que están dispuestos de forma longitudinal entre las columnas de las células parenquimatosas. Las células poliédricas de esta capa son más grandes que las células de la zona glomerular y están dispuestas en columnas radiales, de una a dos capas de espesor, y son ligeramente acidófilas. Dado que tienen muchas gotitas lipídicas en su citoplasma, que son extraídas durante el procesamiento histológico, estas células parecen vacuoladas y se llaman ***espongiocitos.*** Estas células tienen **mitocondrias esféricas** con **crestas tubulares** y **vesiculares,** redes extensas de REL, algo de RER, lisosomas y gránulos del pigmento lipofuscina.

Cuando son estimuladas por la ACTH, las células de la zona fasciculada sintetizan y secretan las **hormonas glucocorticoideas, cortisol** y **corticosterona.** Los glucocorticoides ejercen el control del metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas.

Zona reticular

Cuando son estimuladas por la ACTH, las células de la zona reticular sintetizan y liberan deshidroepiandrosterona, androstenodiona y algunos glucocorticoides.

La capa más interna de la corteza suprarrenal es la **zona reticular,** que constituye alrededor del 7% del volumen de la glándula. Las células acidófilas teñidas de oscuro de esta capa están dispuestas en cordones ramificados. Son similares a los espongiocitos de la zona fasciculada, pero más pequeños y con menos gotitas lipídicas. Con frecuencia, contienen grandes cantidades de gránulos del pigmento lipofuscina. Varias células situadas cerca de la médula suprarrenal son oscuras, con citoplasma electrodenso y núcleos picnóticos, lo que hace pensar que esta zona contiene células parenquimatosas en proceso de degeneración.

Las células de la zona reticular sintetizan y secretan **andrógenos,** principalmente **deshidroepiandrosterona (DHEA),** y algunas, **androstenodiona.** Además, las células de la zona reticular pueden sintetizar y secretar pequeñas cantidades de glucocorticoides. La secreción de estas hormonas es estimulada por la ACTH. Tanto la DHEA como la androstenodiona son hormonas masculinizantes débiles, con efectos insignificantes en condiciones normales.

Histofisiología de la corteza suprarrenal

Las tres clases de hormonas secretadas por la corteza suprarrenal son: 1) mineralocorticoides; 2) glucocorticoides, y 3) andrógenos débiles. La ACTH estimula la secreción de las hormonas de la corteza suprarrenal junto con la angiotensina II para la secreción de los mineralocorticoides.

Mineralocorticoides

Los **mineralocorticoides,** secretados por la zona glomerular, son predominantemente la **aldosterona** y algo de desoxicorticosterona. Dianas de estas hormonas son la mucosa gástrica, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas, donde estimulan la absorción de sodio. Sin embargo, la principal diana son las células de los túbulos contorneados distales del riñón, donde estimulan la regulación del equilibrio hídrico y la homeostasis del sodio y el potasio mediante la absorción del sodio y la excreción del potasio, una función regulada sobre todo por la angiotensina II (v. cap. 19).

Glucocorticoides

Los **glucocorticoides,** secretados por la zona fasciculada, son la **hidrocortisona (cortisol)** y la **corticosterona.** Estas hormonas esteroideas tienen una amplia gama de funciones que afectan a la mayoría de los tejidos del organismo y también controlan el metabolismo general. Ejercen un efecto **anabólico** en el hígado que promueven la absorción de ácidos grasos, aminoácidos e hidratos de carbono para la síntesis de glucosa y la polimerización del glucógeno; en otros tejidos, sin embargo, el efecto es **catabólico.** Por ejemplo, en los adipocitos, los glucocorticoides estimulan la **lipólisis,** y en el músculo, estas hormonas estimulan la **proteólisis.** Cuando circulan a niveles por debajo de los normales, los glucocorticoides también influyen en las respuestas antiinflamatorias mediante la inhibición de la infiltración de macrófagos y leucocitos en los sitios de la inflamación. Estas hormonas también suprimen la respuesta inmunitaria induciendo la atrofia del sistema linfoide, reduciendo de ese modo la población de linfocitos circulante. La tabla 13.4 enumera algunos de los efectos nocivos de niveles sanguíneos excesivos de glucocorticoides.

Tabla 13.4

Efectos nocivos de niveles excesivos de glucocorticoides en sangre

Cuerpo/sistema/órgano/tejido/actividad	Efecto
Cerebro	Psicosis y depresión
Sistema inmunitario	Supresión del sistema inmunitario; respuesta antiinflamatoria
Estatura	Disminución de la altura
Sistema endocrino	Disminución de los niveles de hormona luteinizante, folitropina, somatotropina y tirotropina
Tubo digestivo	Formación de úlceras pépticas
Tejido adiposo	Induce el depósito de grasa en las vísceras
Ojos	Induce glaucoma
Metabolismo del calcio	Disminuye la formación y la masa óseas
Piel y músculo	Induce la proteólisis de colágeno en la piel; induce atrofia muscular
Cardiovascular	Hipertensión
Riñón	Induce retención de sal y agua
Metabolismo de hidratos de carbono	Aumenta la gluconeogénesis en el hígado; aumenta la resistencia periférica a la insulina, promoviendo así la diabetes

Correlaciones clínicas

Los **glucocorticoides** muestran una relación interesante con el **ritmo circadiano**. Las personas que duermen durante el día tienen sus concentraciones de cortisol más altas al atardecer y las más bajas por la mañana, mientras que las que duermen por la noche tienen la situación inversa, con cifras más altas por la mañana y más bajas por la noche.

El mecanismo de **retroalimentación negativo** para los glucocorticoides está controlado, en parte, por su concentración plasmática. Cuando los niveles sanguíneos de glucocorticoides son altos, las células de **CRH** del hipotálamo se inhiben, lo que a su vez inhibe la liberación de ACTH por parte de las **corticótropas** de la *pars distalis* de la hipófisis.

Andrógenos débiles

Los andrógenos secretados por la zona reticular son la **deshidroepiandrosterona** y la **androstenodiona,** hormonas sexuales masculinizantes débiles, que son solo una pequeña fracción de los andrógenos más eficaces producidos en los testículos. En condiciones normales, la influencia de estas hormonas es insignificante en los hombres, pero podría tener un efecto masculinizante en las mujeres.

Correlaciones clínicas

1. La **enfermedad de Addison** se caracteriza por una disminución de la secreción de las hormonas corticosuprarrenales, como consecuencia de la destrucción de la corteza suprarrenal. Esta enfermedad a menudo está causada por un proceso autoinmunitario; también puede desarrollarse como una secuela de la tuberculosis o de otras enfermedades infecciosas. Es mortal si no se proporciona tratamiento corticoide.
2. La **enfermedad de Cushing (hipercorticalismo)** está ocasionada por pequeños tumores en las células basófilas de la adenohipófisis que conducen a un aumento en la producción de ACTH. El exceso de **ACTH** provoca un agrandamiento de las glándulas suprarrenales e hipertrofia de la corteza suprarrenal, que determinan una superproducción de cortisol. Los pacientes son obesos, sobre todo en la cara, el cuello y el tronco, y muestran osteoporosis y atrofia muscular progresiva. Los hombres se vuelven impotentes, y las mujeres presentan amenorrea.
3. El carcinoma suprarrenal primario, una enfermedad muy rara, afecta a más del doble de mujeres que de hombres. Por lo general, el cáncer se presenta en personas mayores de 40 años; las células cancerosas son productoras de hormonas: alrededor del 45% sintetizan solo glucocorticoides, el 45% forman tanto glucocorticoides como andrógenos y el 10% liberan únicamente andrógenos. Solo un 1% de las células cancerosas liberan aldosterona. Desgraciadamente, en el momento en que se identifica el cáncer, ya han aparecido metástasis. Incluso con cirugía y posterior quimioterapia, la tasa de mortalidad a los 5 años es del 80%.

Médula suprarrenal

Las células cromafines de la médula suprarrenal son neuronas posganglionares modificadas que tienen una función secretora.

La porción central de la glándula suprarrenal, la **médula suprarrenal,** está completamente revestida por la corteza suprarrenal y forma solo el 10% del volumen de la glándula suprarrenal. La médula suprarrenal, que se desarrolla a partir de las células de la cresta neural del ectodermo, comprende dos poblaciones de células parenquimatosas: las células **cromafines,** que producen las **catecolaminas** (**adrenalina** y **noradrenalina**), y las **células ganglionares simpáticas,** que están dispersas por todo el tejido conjuntivo (v. tabla 13.3).

Células cromafines

La médula suprarrenal funciona como un ganglio simpático modificado, que alberga células simpáticas posganglionares, conocidas como células cromafines, que carecen de dendritas y axones. La médula tiene también una pequeña cantidad de células ganglionares simpáticas.

Las **células cromafines** de la médula suprarrenal son grandes células epitelioides, dispuestas en grupos o cordones cortos; contienen gránulos que se tiñen intensamente con sales cromafines (v. figs. 13.19, 13.21 y 13.22). La reacción de los gránulos, que cambian a pardo oscuro cuando se exponen a las sales cromafines, indica que las células contienen **catecolaminas,** transmisores producidos por las células posganglionares del sistema nervioso simpático. Por tanto, la médula suprarrenal funciona como un ganglio simpático modificado, que alberga células simpáticas posganglionares que carecen de neuritas (dendritas y axones). Sin embargo, cuando crecen *in vitro,* estas células emiten neuritas; al añadir glucocorticoides al medio de cultivo se inhibe la formación de estas neuritas. Las catecolaminas sintetizadas por las células cromafines son los transmisores simpáticos **adrenalina** y **noradrenalina.** Aproximadamente el 80% de las células cromafines produce adrenalina y el 20% fabrica noradrenalina. Estos transmisores son secretados por las células cromafines en respuesta a la estimulación por los **nervios esplácnicos simpáticos (colinérgicos) preganglionares** que establecen sinapsis con estas células.

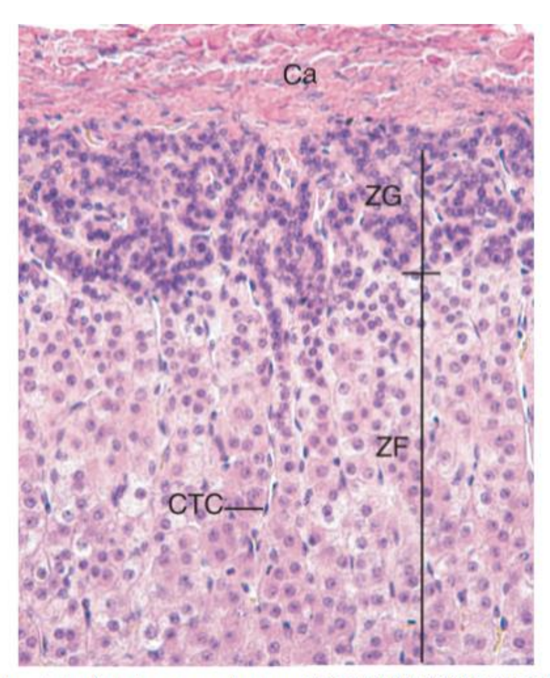


FIG. 13.20 Imagen a aumento medio de la corteza de la glándula suprarrenal que muestra su cápsula (Ca) y la zona glomerular (ZG), junto con la porción externa de la zona fasciculada (ZF) con una cantidad escasa de tejido conjuntivo y alguna célula del tejido conjuntivo (CTC) (×270).

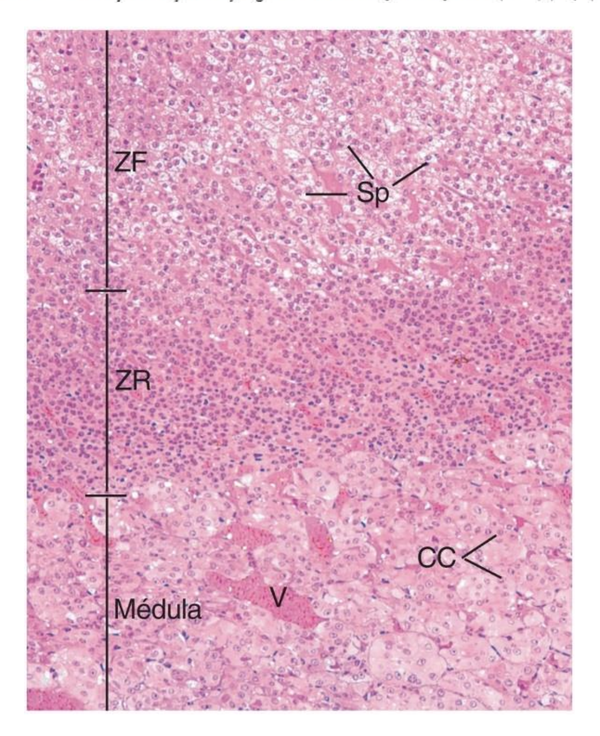


FIG. 13.21 Micrografía de bajo aumento que muestra las capas internas de la corteza suprarrenal. Obsérvese que, en la porción interna de la zona fasciculada (ZF), las células parenquimatosas se conocen como espongiocitos (Sp) por los espacios vacíos que quedan después de extraer los lípidos en la preparación histológica. La región más interna de la corteza está ocupada por la zona reticular (ZR) que linda con la médula suprarrenal, cuyas células cromafines (CC) y células ganglionares simpáticas (no mostradas) cuentan con un rico aporte vascular (V) (×132).

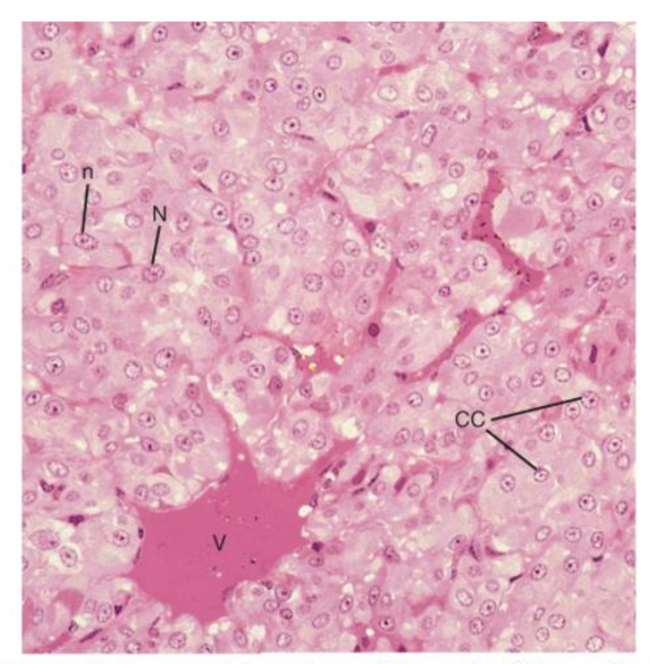


FIG. 13.22 Micrografía óptica de la médula de la glándula suprarrenal. Se muestran las células cromafines (CC), cuyo núcleo (N) alberga un solo nucléolo (n). Obsérvense el rico aporte arterial y el drenaje venoso (V) de la médula suprarrenal (×270).

Las células cromafines tienen un aparato de Golgi yuxtanuclear bien desarrollado, algo de RER y numerosas mitocondrias. La característica que identifica a las células cromafines son los más de 30.000 pequeños gránulos densos situados en el citoplasma; aproximadamente el 20% de estos gránulos contiene adrenalina o noradrenalina (fig. 13.23). Los gránulos restantes se componen de **ATP**, **encefalinas** y proteínas solubles llamadas **cromogranina**s, que parecen unirse a la adrenalina y la noradrenalina.

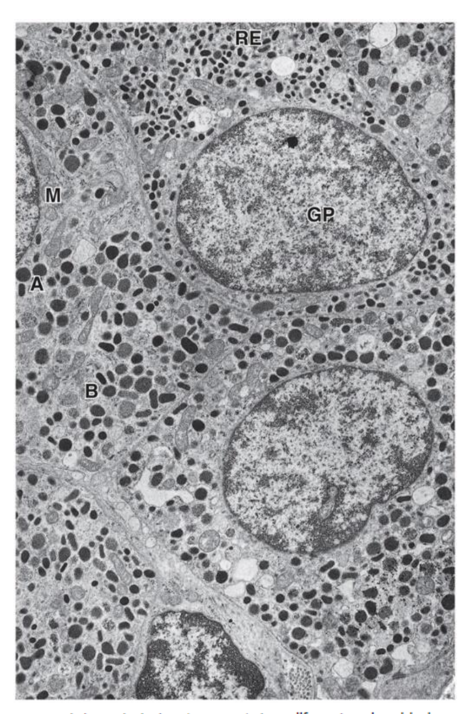


FIG. 13.23 Micrografía electrónica de la médula suprarrenal de un babuino (×14.000). Las diferentes densidades osmiófilas de las vesículas pueden ser un reflejo de sus fases de maduración. *A,* vesícula de alta densidad electrónica; *B,* vesícula de baja densidad electrónica; *GP,* célula granular pequeña; *RE,* retículo endoplasmático; *M,* mitocondria. (Tomado de Al-Lami F, Carmichael SW. Microscopic anatomy of the baboon *(Papio hamadryas)* adrenal medulla. *J Anat.* 1991;178:213-221. Reproducido con autorización de Cambridge University Press.)

Correlaciones clínicas

En algunos animales, pero no en los primates (ni en los humanos), se han identificado dos tipos de células cromafines por medio de tinciones histoquímicas: las que producen y almacenan **noradrenalina** y las que producen y almacenan **adrenalina**. Los gránulos de las células que almacenan noradrenalina tienen un núcleo electrodenso excéntrico dentro de la membrana limitadora del gránulo, mientras que los gránulos de las células cromafines que almacenan adrenalina son más homogéneos y menos densos.

Histofisiología de la médula suprarrenal

La actividad secretora de la médula suprarrenal es controlada por los nervios esplácnicos. La liberación de las **catecolaminas** por parte de las **células cromafines** es inducida por la

estimulación de las células ganglionares simpáticas en la médula suprarrenal. La liberación de **acetilcolina** desde las terminaciones nerviosas simpáticas preganglionares despolariza las membranas de las células cromafines, lo que conduce a la entrada de iones calcio. El aumento del nivel de calcio intracelular induce la liberación de **adrenalina** o **noradrenalina** mediante exocitosis.

Cuando el estímulo procede de una fuente emocional, predomina la secreción noradrenérgica; cuando el estímulo es fisiológico (p. ej., dolor), predomina la secreción adrenérgica. Las catecolaminas liberadas por la médula suprarrenal muestran un efecto global más generalizado que las catecolaminas liberadas por las neuronas simpáticas. Sin embargo, estos efectos no son los mismos para todos los tejidos. Por ejemplo, aumentan el consumo de oxígeno, incrementan la producción de calor y movilizan la grasa para la obtención de energía; en el sistema cardiovascular, controlan la frecuencia cardíaca y la musculatura lisa de las arterias, lo que aumenta la presión arterial. Además, las catecolaminas regulan las contracciones musculares en algunos tejidos (p. ej., los esfínteres de la vejiga); en otros órganos, influyen sobre la relajación muscular (p. ej., músculo liso intestinal).

En una situación de miedo intenso o de estrés se libera mayor cantidad de adrenalina para preparar al cuerpo para la «lucha, huida o parálisis». Los niveles plasmáticos de adrenalina resultantes son hasta 300 veces el nivel normal, y aumentan el estado de alerta, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, así como la liberación de glucosa desde el hígado.

La adrenalina es más eficaz en el control del gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, y en el aumento del flujo sanguíneo a través de los órganos. La noradrenalina tiene escaso efecto sobre estas funciones, pero provoca una elevación de la presión arterial por vasoconstricción.

La noradrenalina también se produce en el cerebro y los nervios periféricos, y funciona como un neurotransmisor. Sin embargo, la noradrenalina producida en la médula suprarrenal tiene una vida media corta, ya que es destruida en el hígado poco después de su liberación.

Correlaciones clínicas

El tumor más frecuente de la médula suprarrenal es el **feocromocitoma**, que puede implicar a las células cromafines de una o ambas glándulas suprarrenales. Sin embargo, el tumor reside en ocasiones en paraganglios localizados en diversas regiones del cuerpo, como la pared abdominal posterior, el corazón, el cuello y la vejiga urinaria (en tales casos, el cuadro se denomina paraganglioma). El feocromocitoma no es maligno en el 90% de los casos; si es maligno, el tumor puede metastatizar al hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos y los huesos. Lo más frecuente es que la enfermedad afecte a personas de 20-50 años; el síntoma principal es una hipertensión arterial fluctuante o persistente resistente al tratamiento. Otros síntomas consisten en taquicardia (frecuencia cardíaca acelerada), disnea (falta de aire), palidez, cefaleas y sudoración abundante. Estos síntomas pueden aparecer bruscamente o desencadenarse por un ejercicio extenuante, por tensión nerviosa o incluso por la ingesta de ciertos alimentos que contienen gran cantidad de tiramina, como el chocolate, el queso, la carne ahumada y las bebidas fermentadas. Las pruebas diagnósticas constan de análisis de orina y sangre en busca de un aumento de los niveles de adrenalina y noradrenalina, así como estudios por imagen en busca de tumores de las glándulas suprarrenales (o de localizaciones de posibles metástasis). El protocolo terapéutico clave, una vez estabilizada la presión arterial del paciente, es la cirugía para extirpar la glándula suprarrenal con el tumor. Cuando están afectadas las dos glándulas, solamente se extirpa el tumor. Si el tumor es maligno, el procedimiento quirúrgico suele seguirse de quimioterapia y/o radioterapia.

Glándula pineal

La glándula pineal, uno de los órganos circunventriculares, es sensible a la luz diurna y a los períodos de oscuridad, y se piensa que influye en la actividad gonadal.

La **glándula pineal** (o **cuerpo pineal**), uno de los órganos circunventriculares, es una glándula endocrina cuyas secreciones están influidas por los períodos de luz y oscuridad del día. Es una proyección en forma de cono de la línea media desde el techo del diencéfalo, dentro de un fondo de saco del tercer ventrículo que se extiende en el tallo que está unido a ella. Mide de 5 a 8 mm de largo y de 3 a 5 mm de ancho; pesa unos 120 mg. La glándula está cubierta por la piamadre, que forma una cápsula desde la que se extienden tabiques que dividen el cuerpo pineal en lóbulos incompletos. Los vasos sanguíneos entran en la glándula a través de los tabiques de tejido conjuntivo. Las células parenquimatosas de la glándula se componen fundamentalmente de **pinealocitos** y **células intersticiales** (figs. 13.24 y 13.25). La glándula pineal produce **melatonina,** la hormona que controla los diferentes ritmos circadianos de una persona.

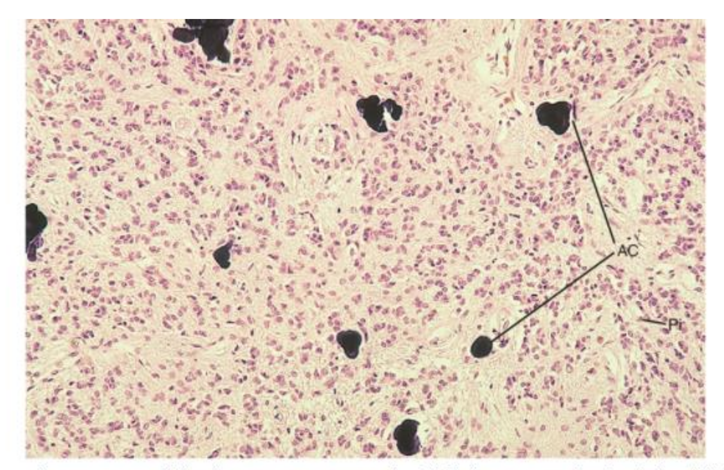


FIG. 13.24 Glándula pineal. Las grandes estructuras teñidas de oscuro son arena cerebral (AC) dispersa entre los pinealocitos (Pi). Las células de la neuroglía están presentes, pero son difíciles de distinguir con este aumento (×132).

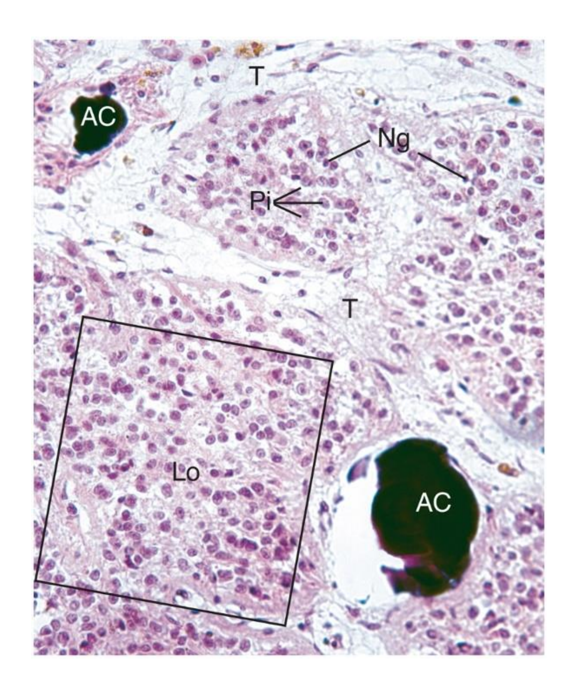


FIG. 13.25 Imagen a aumento medio de la glándula pineal que muestra las trabéculas de tejido conjuntivo (T) que dividen a la glándula en lóbulos (Lo) y transportan vasos y nervios a los pinealocitos (Pi). Obsérvese que los núcleos de la neuroglía (Ng) son más pequeños y oscuros que los de los pinealocitos. Obsérvese la presencia de arena cerebral (AC) en el parénquima glandular (×270).

Pinealocitos

Los pinealocitos son las células parenquimatosas de la glándula pineal responsables de la secreción de melatonina.

Los **pinealocitos** constituyen aproximadamente el 95% de la población celular de la glándula pineal. Son células ligeramente basófilas con una o dos prolongaciones largas cuyas dilataciones terminales se aproximan a los capilares y, en ocasiones, a otras células parenquimatosas. Sus núcleos esféricos tienen un único nucléolo prominente. El citoplasma contiene REL y RER; un pequeño aparato de Golgi; numerosas mitocondrias, y pequeñas vesículas secretoras, algunas con núcleos electrodensos. Los pinealocitos también contienen un citoesqueleto bien desarrollado compuesto de microtúbulos, microfilamentos y estructuras tubulares densas invertidas por elementos vesiculares esféricos. Unas estructuras poco frecuentes, conocidas como ***cintas sinápticas*** (también observadas en la retina y el oído interno), aumentan en número durante el período de oscuridad del ciclo diurno, pero la función de estas cintas sinápticas no se conoce bien.

La hormona **melatonina** es sintetizada a partir del triptófano, a través de la vía de la serotonina, y está catalizada por la enzima limitante **arilalquilamina *N*-acetiltransferasa (AANAT)** sintetizada por los pinealocitos y liberada casi exclusivamente por la noche. La melatonina no es almacenada en los pinealocitos, sino que es liberada casi inmediatamente después de ser sintetizada. Esta hormona inhibe la liberación de somatotropina y gonadotropina por la hipófisis y el hipotálamo, respectivamente. Cabe señalar que la melatonina no es sintetizada o liberada durante las horas de luz, porque la acción de la enzima AANAT está inhibida durante el día.

Correlaciones clínicas

1. La **melatonina** induce sensación de somnolencia; por tanto, algunas personas la utilizan como suplemento para combatir trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo y la depresión, así como para superar los efectos del «desfase horario *(jet lag)*».
2. Se ha señalado que la melatonina puede actuar para proteger el sistema nervioso central por su capacidad para recoger y eliminar los radicales libres que se producen durante el estrés oxidativo. También parece alterar el estado de ánimo de los seres humanos, provocando depresión durante las escasas horas de luz de los meses de invierno. Se ha dicho que la exposición a la luz artificial brillante puede reducir la secreción de melatonina y aliviar la depresión.
3. Hay evidencias de que la melatonina puede reducir la incidencia de acidez gástrica, ya que facilita una mayor contracción del esfínter esofágico inferior, evitando de este modo el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.

Células intersticiales

Se considera que las células intersticiales de la glándula pineal son células de la neuroglía similares a astrocitos.

Las **células intersticiales,** a las que se considera células de la neuroglía similares a astrocitos, se encuentran dispersas por toda la glándula pineal y son especialmente abundantes en el tallo pineal que conduce al diencéfalo. Estas células constituyen aproximadamente el 5% de la población celular de la glándula pineal. Tienen núcleos alargados, que se tiñen intensamente, y RER bien desarrollado; algunas tienen depósitos de glucógeno. Sus largas prolongaciones celulares son ricas en filamentos intermedios, microtúbulos y microfilamentos.

Corpora arenacea («arena cerebral»)

La glándula pineal también contiene concreciones de fosfatos y carbonatos de calcio que se depositan en anillos concéntricos alrededor de una matriz orgánica. Estas estructuras, llamadas ***corpora arenacea* («arena cerebral»),** aparecen en la primera infancia y aumentan de tamaño durante toda la vida. Aunque no está claro cómo se forman o funcionan, aumentan durante fotoperíodos cortos y se reducen cuando la glándula pineal secreta activamente.

Histofisiología de la glándula pineal

Se sabe hace tiempo que la glándula pineal controla los diversos ciclos circadianos, pero su ubicación tan alejada de la luz del día tiene intrigados a los investigadores. Recientemente se ha descubierto que aproximadamente el 5% de las **células ganglionares de la retina** de los vertebrados superiores, incluso los totalmente ciegos, reaccionan a la luz e *indirectamente* transmiten esta información a la glándula pineal. Los axones de estas células ganglionares especializadas se unen al haz retinohipotalámico para establecer sinapsis con neuronas situadas en el **núcleo supraquiasmático** (**SCN,** *suprachiasmatic nucleus*) del hipotálamo. Las neuronas localizadas en el SCN alcanzan indirectamente las neuronas simpáticas preganglionares de la columna celular intermediolateral. Los axones de estas neuronas preganglionares establecen sinapsis con las neuronas simpáticas posganglionares en los ganglios de la cadena cervical, cuyos axones posganglionares alcanzan la glándula pineal e inducen a los pinealocitos a fabricar y liberar melatonina.

La melatonina no solo regula los ritmos circadianos diarios, sino que también controla el **eje reproductor,** probablemente mediante la inhibición de la liberación de FSH al actuar, de algún modo, sobre la liberación de GnRH del hipotálamo. El papel de la melatonina en la reproducción humana no se entiende, pero, en animales con estrategias reproductoras estacionales, la melatonina inhibe el ciclo reproductor hasta que la duración del período gestacional coincide con el momento más favorable para el nacimiento del animal.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 13.26 a 13.28.

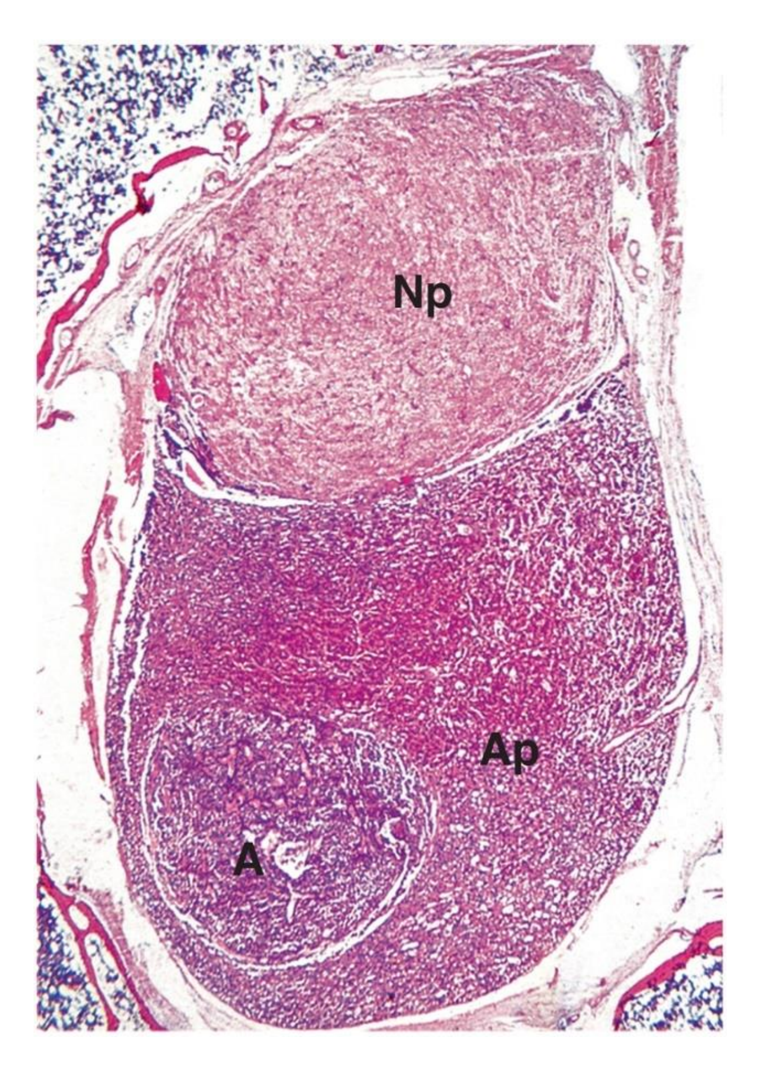


FIG. 13.26 Esta micrografía de la hipófisis pertenece a una persona con un tumor benigno, adenoma hipofisario (A), presente en la adenohipófisis (Ap). El hecho de que el tumor esté bien definido y circunscrito por una cápsula de tejido conjuntivo indica su naturaleza no maligna. Desgraciadamente, el paciente murió poco tiempo después del descubrimiento del tumor, porque sus células produjeron tanta corticotropina que desarrolló una forma muy agresiva de enfermedad de Cushing que provocó graves complicaciones metabólicas y cardíacas. *Np,* neurohipófisis. (Reproducido con autorización de Young B, Steward W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:254.)

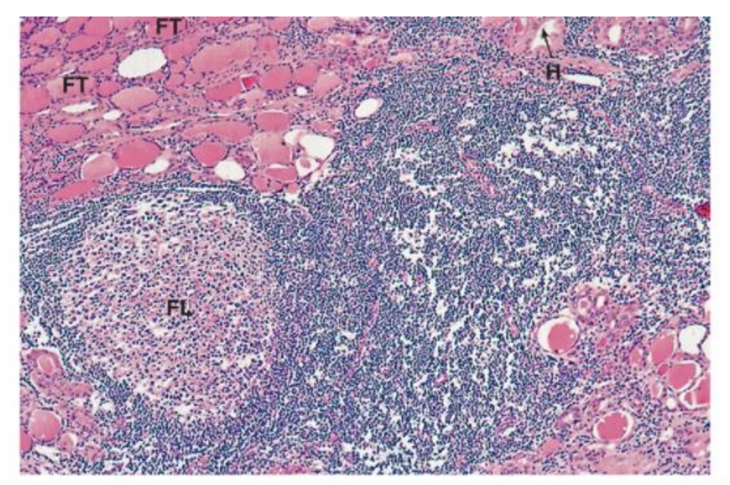


FIG. 13.27 Esta micrografía de la glándula tiroides pertenece a una persona con enfermedad de Hashimoto, una enfermedad autoinmunitaria en la que el individuo desarrolla autoanticuerpos contra su propia glándula tiroides, lo que destruye los folículos tiroideos (FT). La glándula es infiltrada por linfocitos, que incluso forman folículos linfoides (FL). A medida que la enfermedad progresa, las células foliculares de la glándula tiroides se transforman en células de Hurthle (H), que poseen un citoplasma granular eosinófilo, pero no son funcionales en la producción de hormonas tiroideas. (Reproducido con autorización de Young B, Steward W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:256.)

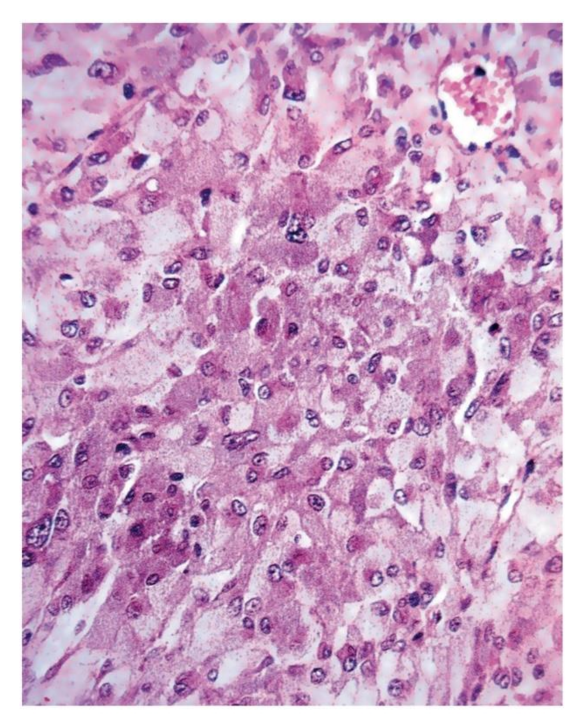


FIG. 13.28 Esta micrografía pertenece a una persona que presenta un feocromocitoma, un tumor de las células cromafines de la médula suprarrenal. Aunque el tumor es benigno, el paciente puede mostrar síntomas causados por una producción excesiva de catecolaminas, como palpitaciones, sudoración profusa y enfermedad hipertensiva grave que puede conducir a la muerte. (Reproducido con autorización a partir de Young B, Steward W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:263.)



Instrucciones del laboratorio de histología: sistema endocrino

Hipófisis

Antes de estudiar la histología de la hipófisis, el estudiante debe revisar las regiones de la hipófisis que suelen examinarse en el laboratorio de histología: la adenohipófisis (lóbulo anterior de la hipófisis) y la neurohipófisis (lóbulo posterior de la hipófisis). La adenohipófisis tiene tres regiones: *pars anterior (pars distalis)*, *pars intermedia* y *pars tuberalis*. La neurohipófisis tiene también tres regiones: eminencia media, infundíbulo y *pars nervosa*. De estas seis regiones, se espera del estudiante que reconozca la *pars anterior* y la *pars intermedia* de la adenohipófisis y la *pars nervosa* de la neurohipófisis (por supuesto, esto depende por completo del profesor de la asignatura, cuya opinión predomina sobre la declaración del autor).

A muy bajo aumento, resulta sencillo reconocer la *pars anterior* de la hipófisis por la presencia de células cromófilas intensamente teñidas, y la *pars nervosa* muestra un aspecto grisáceo fundamentalmente uniforme. En la interfase de las dos está la *pars intermedia,* sumamente estrecha, que suele tener quistes llenos de coloide (fig. 13.4, PA, PN, PI). Con un bajo aumento de las tres regiones, la *pars anterior* muestra una vascularización rica, al igual que la *pars nervosa,* pero las cromófilas de la *pars anterior* proporcionan un «panorama» más vivo. Los quistes llenos de coloide de la *pars intermedia* facilitan su identificación (fig. 13.5, PA, VS, PN, IC, PI). Otra micrografía a bajo aumento de la *pars anterior* no solo muestra

sus numerosos vasos sanguíneos, sino también células acidófilas teñidas de rojo anaranjado y basófilas teñidas de azul (fig. 13.6, VS, A, B). Con algo más de aumento de la misma región se diferencian mejor las acidófilas de las basófilas. Por otra parte, las células cromófobas son fáciles de ver, ya que sus núcleos están agrupados; la mayoría de las hormonas se han liberado desde dichas células, por lo que su citoplasma es escaso. La vascularización de la *pars anterior* también es evidente (fig. 13.7, A, B, Cr, VS). A gran aumento, el examen de la *pars anterior* permite diferenciar claramente entre células acidófilas y basófilas. También se evidencia la poca cantidad de citoplasma que hay en las cromófobas (fig. 13.8, A, B, C). Incluso en micrografías de bajo aumento es posible identificar fácilmente la *pars nervosa*. Los cuerpos de Herring son relativamente fáciles de reconocer, y la mayor parte de los núcleos pertenecen a pequeños pituicitos (fig. 13.10, *flechas*, P).

Glándula tiroides

La glándula tiroides se reconoce fácilmente, incluso a bajo aumento, gracias a la presencia de sus grandes folículos llenos de coloide (visibles con el microscopio del estudiante o con microscopio virtual). Algunas preparaciones histológicas permiten la observación conjunta de la glándula tiroides y la paratiroides; el contraste entre ellas es una pista excelente para reconocer las dos glándulas (fig. 13.12, GT, F, GP). A gran aumento pueden reconocerse las células foliculares que revisten el coloide por sus núcleos ovales, más pequeños y oscuros, a diferencia de los núcleos ovales más grandes y con una tinción más clara de las células parafoliculares. Obsérvese también que las células foliculares están en contacto directo con el coloide, mientras que las parafoliculares no contactan con él. En el tejido conjuntivo de la glándula tiroides se observan vasos sanguíneos y fibroblastos (fig. 13.13, CF, CPF, TC, VS, F).

Glándula paratiroides

La glándula paratiroides está compuesta de células principales pequeñas cuyo aspecto se asemeja al de linfocitos apiñados. Otro tipo celular, las células oxífilas, son más grandes que las células principales y forman pequeños grupos de células con un citoplasma de color rosa pálido; obsérvese el escaso tejido conjuntivo muy vascularizado (fig. 13.12, GP; fig. 13.16, CP, CO, VS).

Glándula suprarrenal

A muy bajo aumento, la glándula suprarrenal muestra su cápsula de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular, la corteza con sus tres capas y la médula en posición central, con sus grandes vasos sanguíneos. Obsérvese que la corteza envuelve por completo la médula, de forma parecida a la clara del huevo que rodea a la yema de un huevo cocido (fig. 13.19, Ca, Co, Me, VS). A aumento medio, la corteza suprarrenal muestra la cápsula, así como dos de las tres capas de la corteza: la zona glomerular, con células de perfil redondeado, y la zona fasciculada, con células más cilíndricas. El escaso tejido conjuntivo entre las columnas de la zona fasciculada contiene células propias de dicho tejido conjuntivo, así como capilares dispuestos longitudinalmente (fig. 13.20, Ca, ZG, ZF, CTC). En la imagen a bajo aumento de la región interna de la corteza suprarrenal y de la médula adyacente se observan los espongiocitos de la zona fasciculada y las células parenquimatosas de la zona reticular. La médula vascular es reconocible debido a sus células cromafines grandes y estrechamente agrupadas (fig. 13.21, Sp, ZF, ZR, V, CC). A aumento medio se aprecia la rica vascularización de la médula suprarrenal, así como las células cromafines estrechamente empaquetadas, cuyos núcleos presentan un único nucléolo central (fig. 13.22, V, CC, N, n).

Glándula pineal

La glándula pineal es fácilmente reconocible si en la imagen aparece *corpora arenacea* («arena cerebral») oscura y de aspecto denso dispersa entre pinealocitos teñidos más claros (fig. 13.24, AC). La piamadre que rodea la glándula pineal, formando la cápsula, emite trabéculas hacia su interior, dividiéndola en lóbulos. Aparte de pinealocitos, productores de melatonina, hay células neurogliales cuyos núcleos más pequeños y oscuros permiten diferenciarlos de los pinealocitos. La presencia de arena cerebral proporciona una pista excelente para la identificación de la glándula pineal (fig. 13.25, T, Lo, Pi, Ng, AC).

Preguntas de revisión

1. La hormona que normalmente eleva la tasa metabólica de las células se conoce como:

    a. factor de crecimiento insulínico I
    b. factor de crecimiento insulínico II
    c. somatotropina
    d. somatostatina
    e. hormona liberadora de somatotropina

2. Un paciente varón acude a su médico porque nota que le han aparecido protuberancias similares a mamas y que está secretando un líquido blanquecino por los pezones. El médico debe sospechar:

    a. una hipófisis hipoactiva
    b. síndrome de silla turca vacía
    c. acromegalia
    d. prolactinoma
    e. diabetes insípida

3. ¿Cuál de las hormonas siguientes no se fabrica en la hipófisis, pero sí se almacena en esta glándula?

    a. oxitocina
    b. folitropina (FSH)
    c. tirotropina (TSH)
    d. prolactina
    e. somatotropina

4. ¿Cuál de las siguientes hormonas reside en los cuerpos de Herring de la hipófisis?

a. prolactina
b. hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH)
c. hormona luteinizante (LH)
d. corticotropina (ACTH)
e. hormona antidiurética (ADH)

5. ¿Cuál de las siguientes hormonas (factores) se secreta en el plexo capilar primario de la hipófisis?

a. somatotropina
b. corticotropina
c. folitropina
d. factor inhibidor de la prolactina
e. oxitocina

6. Un paciente con un bocio simple tiene:

a. una ingesta excesiva de yodo
b. una ingesta escasa de yodo
c. hipotiroidismo
d. hipertiroidismo
e. enfermedad de Graves

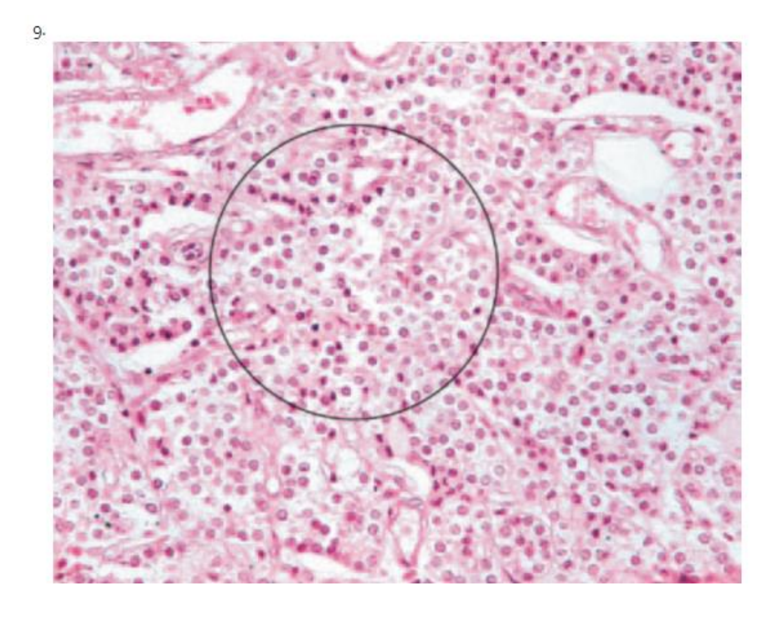
7. Un paciente con un tumor de la glándula paratiroides manifiesta también:

a. una concentración sanguínea de calcio baja
b. una concentración sanguínea de fosfato alta
c. una concentración sanguínea de calcio alta
d. calambres musculares en los pies.
e. calambres musculares en las manos.

8. Los pacientes con enfermedad de Cushing suelen ser obesos y presentan osteoporosis y atrofia muscular. Los pacientes varones se vuelven impotentes y las mujeres tienen amenorrea. ¿Cuál es el motivo correcto de la enfermedad?

a. tumor de la médula suprarrenal
b. tumor de la glándula tiroides
c. tumor de la hipófisis
d. disminución de la producción de ACTH
e. disminución de la producción de cortisol

9.



¿Qué producen las células incluidas en el círculo?

a. anticuerpos

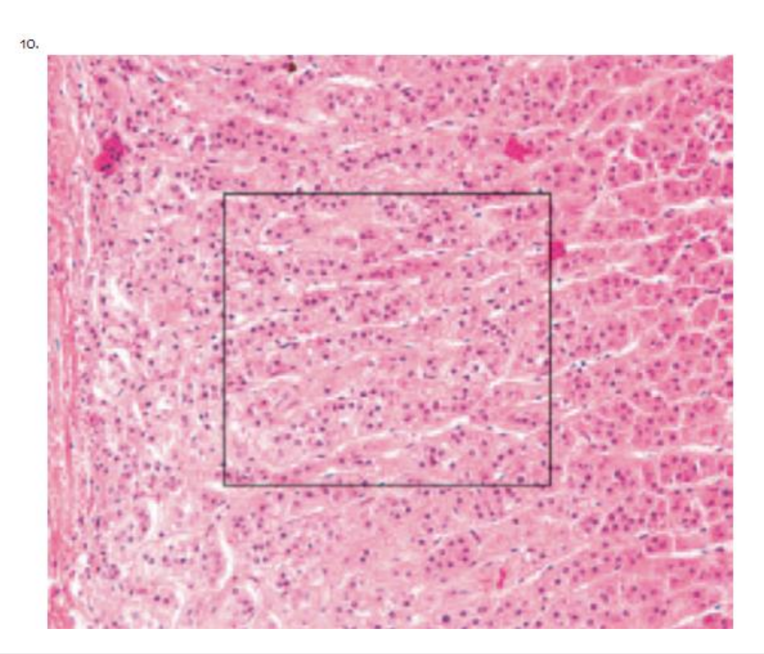
b. calcitonina

c. hormona paratiroidea

d. factor estimulante de los osteoclastos

e. noradrenalina

10.



La región del órgano comprendida en el rectángulo produce

a. andrógenos

b. aldosterona

c. melatonina

d. corticotropina

e. angiotensina II

Respuestas

1. C. La somatotropina, liberada por las células somatótropas acidófilas desde la adenohipófisis (lóbulo anterior de la hipófisis), aumenta los índices metabólicos de las células e induce la liberación de los factores de crecimiento insulínico I y II desde el hígado, que aumentan los índices metabólicos de los condrocitos de las placas epifisarias, ayudando de este modo al alargamiento de los huesos largos.
2. D. El médico debe sospechar un prolactinoma debido a un tumor de la adenohipófisis que produce la hormona prolactina. El cuadro, conocido como galactorrea, también provoca cefaleas, problemas de visión y una libido disminuida o ausente en los varones. Un paciente con una hipófisis hipoactiva tendría una disminución de la liberación de hormonas hipofisarias. El síndrome de la silla turca vacía es más frecuente en mujeres con sobrepeso y con hipertensión arterial. La silla turca está aumentada de tamaño, pero la hipófisis tiene un tamaño normal. La acromegalia se debe a la hiperproducción de hormona del crecimiento en personas de 30-50 años y se caracteriza por engrosamiento de los huesos, especialmente de los huesos de la cara. La diabetes insípida suele deberse a una disminución de los valores sanguíneos de hormona antidiurética.
3. A. La oxitocina se fabrica en los núcleos paraventriculares del hipotálamo y se almacena en los cuerpos de Herring dentro de la *pars nervosa* de la hipófisis. La FSH y la TSH se producen en las células basófilas de la adenohipófisis, mientras que la prolactina y la somatotropina se producen en las acidófilas de la adenohipófisis.
4. E. La hormona antidiurética (ADH, vasopresina) se fabrica en los núcleos supraópticos del hipotálamo y se almacena en los cuerpos de Herring de la neurohipófisis *(pars nervosa).* La prolactina se fabrica y se almacena en las células acidófilas del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis) y la ICSH, la LH y la ACTH se producen en las basófilas de la adenohipófisis.

5. D. El factor inhibidor de la prolactina se produce en las neuronas del hipotálamo y los axones de dichas neuronas finalizan en el plexo capilar primario de la hipófisis. El sistema portal hipofisario lo envía entonces al plexo capilar secundario en la adenohipófisis, donde abandona el sistema vascular para activar las células acidófilas, conocidas como mamótropas, para liberar prolactina. Ninguna de estas hormonas enumeradas entra en el plexo capilar primario.
6. B. El bocio simple, un cuadro causado por una ingesta insuficiente de yodo que se trata añadiendo yodo a la dieta, no es un hipotiroidismo ni un hipertiroidismo. La enfermedad de Graves suele deberse a una respuesta autoinmunitaria, en la que las IgG se unen a los receptores de la TSH, estimulando las células foliculares tiroideas para producir un exceso de tiroxina y triyodotironina.
7. C. Los tumores paratiroideos suelen dar lugar a una secreción alta de hormona paratiroidea, lo cual aumenta la actividad osteoclástica, con incremento de los valores sanguíneos de calcio y bajos de fosfato. Los calambres musculares en los pies y las manos suelen deberse a valores sanguíneos bajos de calcio.
8. C. Los pacientes con enfermedad de Cushing suelen tener tumores de células basófilas de la adenohipófisis, lo que conduce a un aumento, más que a un descenso, de la producción de ACTH y a una hiperproducción de cortisol. La médula suprarrenal no está afectada, pero la corteza se hipertrofia. La glándula tiroides no está afectada.

9. C. Las células del círculo son células principales de la glándula paratiroides y producen hormona paratiroidea. Los anticuerpos son producidos por las células plasmáticas; tienen un núcleo excéntrico y un citoplasma basófilo. La calcitonina es producida por las células parafoliculares de la glándula tiroides. El factor estimulante de los osteoclastos es producido por los osteoblastos. La noradrenalina es producida por las células cromófilas de la médula suprarrenal.
10. B. La zona glomerular de la corteza suprarrenal produce aldosterona y desoxicorticosterona. Los andrógenos son producidos por la zona reticular de la glándula suprarrenal. La melatonina es fabricada por los pinealocitos de la glándula pineal. La corticotropina es un producto de la hipófisis e induce la liberación de hormonas desde la corteza suprarrenal. La angiotensina II es un producto de conversión de segunda generación del angiotensinógeno (un decapéptido presente en el torrente sanguíneo) que induce la liberación de aldosterona desde la zona glomerular de la corteza suprarrenal.

14: Integumento

El **integumento** está compuesto por la **piel** y sus apéndices: las **glándulas sudoríparas,** las **glándulas sebáceas,** el **pelo** y las **uñas.** Es el órgano más grande y constituye un 16% del peso corporal. La piel reviste todo el organismo y se continúa con las mucosas en los límites superficiales del aparato digestivo (los labios y el ano), del aparato respiratorio (nariz) y del aparato urogenital. Además, la piel de los párpados se continúa con la conjuntiva, que reviste la porción anterior del ojo. La piel también recubre el conducto auditivo externo y la superficie externa de la membrana timpánica. Las glándulas mamarias también son derivados de la epidermis, pero su histología se trata en el capítulo 20.

Piel

La piel, el órgano más extenso del cuerpo, está formada por la epidermis y la dermis subyacente.

La piel realiza muchas funciones, como **protección** frente a agresiones físicas, la invasión bacteriana y la desecación; **regulación de la temperatura corporal; recepción** continuada de estímulos sensitivos del entorno (p. ej., tacto, temperatura y dolor); **excreción** de las glándulas sebáceas y de las glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas, y **absorción** de la radiación ultravioleta (UV) solar, lo cual es necesario para la síntesis de vitamina D.

La piel está compuesta de dos capas: la epidermis, que es externa, y una capa más profunda de tejido conjuntivo conocida como dermis (fig. 14.1). La **epidermis** está compuesta por un epitelio escamoso estratificado queratinizado derivado del **ectodermo,** por debajo de la cual se encuentra la **dermis,** derivada del **mesodermo** y formada por tejido conjuntivo colagenoso denso irregular. La interfase entre la epidermis y la dermis está constituida por crestas elevadas de la dermis, las **crestas dérmicas (papilas dérmicas),** que se interdigitan con invaginaciones de la epidermis llamadas **crestas epidérmicas.** A menudo, una cresta dérmica se divide en dos crestas dérmicas por prolongaciones de la epidermis hacia abajo conocidas como **espigas interpapilares.** Las crestas dérmicas y epidérmicas, en conjunto, se conocen como **aparato reticular.** El crecimiento adicional de los derivados epidérmicos (es decir, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas), que descienden para situarse en la dermis, también hace que la interfase tenga un contorno irregular.

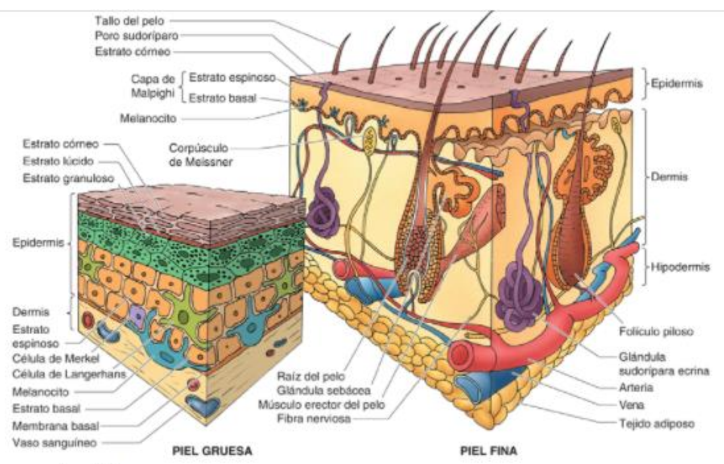


FIG. 14.1 Comparación de la piel gruesa y la piel fina.

La **hipodermis,** un tejido conjuntivo laxo que contiene una cantidad variable de grasa por debajo de la dermis, no forma parte de la piel. Es la **fascia superficial** de la disección anatómica macroscópica; en los individuos con sobrepeso o que viven en climas fríos hay una gran cantidad de grasa depositada en esta capa, que entonces se denomina **panículo adiposo.**

Correlaciones clínicas

La piel presenta una textura y un grosor diferentes en ciertas regiones del cuerpo. Por ejemplo, la piel del párpado es suave, fina y delgada, y tiene pelos finos, mientras que la piel de la ceja es más gruesa y presenta pelos gruesos. La piel de la frente produce secreciones oleosas; la piel del mentón carece de secreción oleosa, pero desarrolla mucho pelo. Las palmas de las manos y las plantas de los pies son gruesas y no tienen pelo, pero contienen muchas glándulas sudoríparas. Además, la superficie del pulpejo de los dedos de las manos y los pies tiene crestas y surcos alternantes bien definidos que forman diferentes modelos de círculos, curvas, arcos y espirales llamados dermatoglifos (huellas dactilares), los cuales se desarrollan en el feto y permanecen inalterables a lo largo de toda la vida. Los ***dermatoglifos***, al ser propios de cada individuo, se utilizan con propósitos de identificación en medicina forense e investigación criminal. Si bien las huellas dactilares se determinan genéticamente, quizás por múltiples genes, otros surcos y las líneas de flexión en las rodillas, los codos y las manos están relacionados, en su mayor parte, con el uso habitual y el estrés físico propios de cada individuo.

Epidermis

La epidermis, la capa superficial de la piel, deriva del ectodermo y está compuesta por un epitelio plano estratificado queratinizado.

La **epidermis** tiene 0,07-0,12 mm de grosor en la mayor parte del cuerpo, pero es más gruesa en las palmas de las manos y las plantas de los pies (hasta 0,8 mm y 1,4 mm de grosor, respectivamente). El mayor grosor de la piel en las palmas y las plantas es evidente incluso en el feto, pero el uso, la presión y la fricción a lo largo del tiempo dan lugar a un aumento continuado del grosor en estas áreas.

El epitelio plano estratificado queratinizado de la piel está formado por cuatro poblaciones de células: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.

Queratinocitos de la epidermis

Los **queratinocitos** forman la mayor población de células de la piel y se organizan en cinco capas reconocibles, originadas por la migración hacia la superficie de células recién formadas por la actividad mitótica de los queratinocitos de las capas basales de la epidermis. La mitosis ocurre durante la noche; a medida que las nuevas células van hacia la superficie, se diferencian en un proceso conocido como **citomorfosis** y empiezan a acumular **filamentos de queratina** en su citoplasma. Finalmente, al acercarse a la superficie, las células mueren y son eliminadas, un proceso que dura aproximadamente 30 días en función del grosor de la epidermis.

Debido a la **citomorfosis** continua de los queratinocitos durante su migración desde la capa basal de la epidermis hasta su superficie, pueden identificarse cinco zonas morfológicamente diferentes. Desde la capa más interna a la más externa, estas son: 1) **estrato basal** (anteriormente conocido como ***estrato germinativo***); 2) **estrato espinoso;** 3) **estrato granuloso;** 4) **estrato lúcido,** y 5) **estrato córneo.**

Correlaciones clínicas

Los queratinocitos sintetizan y secretan moléculas de señalización, como el factor de necrosis tumoral, interleucinas, factores estimulantes de colonias e interferones, todos los cuales contribuyen al funcionamiento del sistema inmunitario.

Clasificación de la piel

La piel se clasifica en piel gruesa o piel fina en función del grosor de la epidermis y, hasta cierto punto, del grosor de la dermis.

La **piel gruesa** cubre las palmas y las plantas (tabla 14.1). La epidermis de la piel gruesa, de 400 a 600 µm de grosor, se caracteriza por la presencia de las cinco capas. La piel gruesa carece de folículos pilosos, músculos erectores del pelo y glándulas sebáceas, pero posee glándulas sudoríparas (fig. 14.2).

Tabla 14.1

Estratos y características histológicas de la piel gruesa

Capa	Características histológicas
Epidermis	Derivada del ectodermo; compuesta por epitelio plano estratificado queratinizado (queratinocitos)
Estrato córneo	Capas numerosas de células queratinizadas planas y muertas, queratinocitos, sin núcleo ni orgánulos (escamas o células córneas), que serán eliminadas
Estrato lúcido[a]	Capa fina con tinción ligera formada por queratinocitos sin núcleos ni orgánulos; las células contienen filamentos de queratina densamente agrupados y eleidina
Estrato granuloso[a]	Tiene de tres a cinco capas celulares de grosor. Estos queratinocitos aún conservan el núcleo; las células contienen gránulos grandes y gruesos de queratohialina, y gránulos de revestimiento de la membrana
Estrato espinoso	Capa más gruesa de la epidermis, cuyos queratinocitos, conocidos como células espinosas, forman interdigitaciones entre sí, creando puentes intercelulares y un gran número de desmosomas; las células espinosas tienen numerosos tonofilamentos y gránulos con cubierta de membrana y son mitóticamente activas; esta capa también aloja las células de Langerhans
Estrato basal (germinativo)	Esta capa cúbica o cilíndrica baja simple de células mitóticamente activas está separada de la capa papilar de la dermis por una membrana basal bien desarrollada; en esta capa también están presentes células de Merkel y melanocitos
Dermis	Derivada del mesodermo; compuesta principalmente por colágeno de tipo I y fibras elásticas, la dermis se subdivide en dos regiones: la capa papilar y la capa reticular, un tejido conjuntivo colagenoso denso irregular
Capa papilar	Forma interdigitaciones con la epidermis creando el componente de papilas dérmicas del aparato reticular; colágeno de tipo III y fibras elásticas dispuestas de forma laxa, y fibras de anclaje (colágeno de tipo VII); capilares sanguíneos abundantes, células de tejido conjuntivo y mecanorreceptores se localizan en esta capa; ocasionalmente también están presentes melanocitos en la capa papilar
Capa reticular	Capa más profunda de la piel; colágeno de tipo I, fibras elásticas gruesas y células de tejido conjuntivo; contiene las glándulas sudoríparas y sus conductos, los folículos pilosos y los músculos erectores del pelo, y las glándulas sebáceas, así como mecanorreceptores (p. ej., corpúsculos de Pacini)

[a] Presente solo en la piel gruesa. Generalmente todas las capas son más finas en la piel fina.

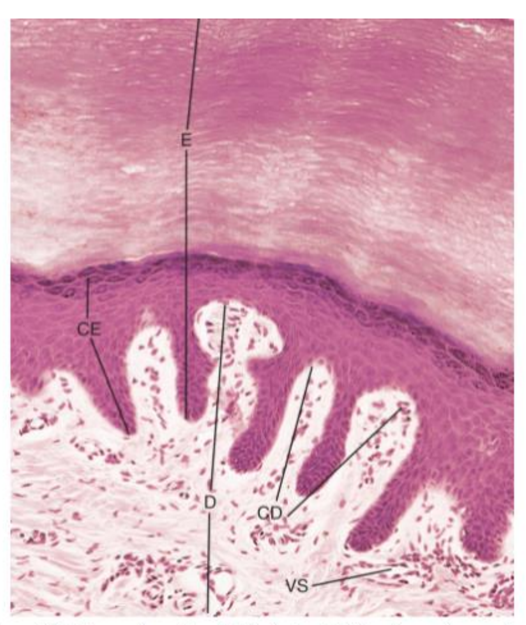


FIG. 14.2 Micrografía óptica de la piel gruesa (×132). Obsérvense la epidermis (E) y la dermis (D), así como las crestas dérmicas (CD) interdigitadas con las crestas epidérmicas (CE). Están presentes varios vasos sanguíneos (VS).

La **piel fina** cubre la mayor parte del resto del cuerpo. La epidermis de la piel fina, que varía entre 75 y 150 µm de grosor, tiene un fino estrato córneo, un estrato espinoso y un estrato basal; carece de un estrato lúcido y estrato granuloso definidos, aunque en su localización específica están presentes células individuales de estas dos capas. La piel fina tiene **folículos pilosos, músculos erectores del pelo, glándulas sebáceas** y **glándulas sudoríparas.**

Epidermis

La epidermis de la piel gruesa está compuesta de cinco capas, siendo el estrato basal la más profunda de ellas, apoyándose en la membrana basal que separa la epidermis de la dermis. Las cuatro capas siguientes, hacia la superficie libre, son el estrato espinoso, el estrato granuloso, el estrato lúcido y el estrato córneo.

Estrato basal

El estrato basal, la capa germinal que sufre mitosis, forma interdigitaciones con la dermis y está separada de ella por una membrana basal.

El **estrato basal** es la capa más profunda de la epidermis y se apoya en una **membrana basal** que lo separa de la dermis. El estrato basal consta de una única capa de células cúbicas o cilíndricas bajas, mitóticamente activas, que presentan el citoplasma basófilo y un gran núcleo (fig. 14.3). En sus membranas celulares se localizan muchos desmosomas que fijan células del estrato basal entre sí y con las células del estrato espinoso. Los hemidesmosomas localizados en la membrana plasmática basal fijan las células a la lámina basal. Las micrografías electrónicas muestran pocas mitocondrias, un aparato de Golgi pequeño, poco retículo endoplasmático rugoso (RER) y abundantes ribosomas libres. Los queratinocitos presentan numerosos **filamentos intermedios (tonofilamentos),** individualizados (10 nm), o agrupados formando haces, compuestos de **queratina 5** y **queratina 14** que atraviesan las placas desmosómicas situadas lateralmente y que terminan en placas de los hemidesmosomas.

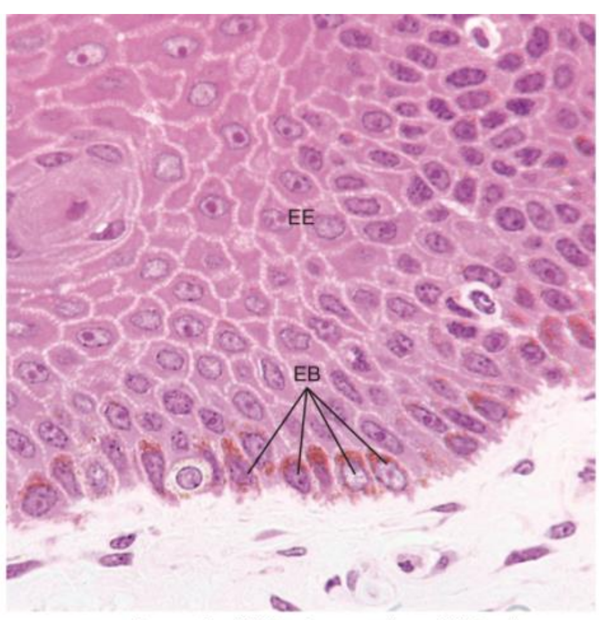


FIG. 14.3 Micrografía óptica de la piel gruesa que muestra el estrato basal (EB) y el estrato espinoso (EE) (×540).

Aunque cabría esperar que las **figuras mitóticas** fueran frecuentes en el estrato basal, porque esta capa es parcialmente responsable de la renovación celular del epitelio, las mitosis ocurren principalmente durante la noche, y las muestras histológicas suelen recogerse de día. Por ello, es infrecuente observar estas figuras mitóticas en las secciones histológicas de piel. Cuando se forman nuevas células mediante mitosis, la capa previa de células es empujada hacia la superficie para unirse a la siguiente capa de la epidermis, el estrato espinoso. Entre los queratinocitos del estrato basal se encuentran dispersos melanocitos y células de Merkel.

Estrato espinoso

El estrato espinoso está compuesto por varias capas de células polimorfas mitóticamente activas cuyas numerosas prolongaciones dan a esta capa un aspecto espinoso.

La capa más gruesa de la epidermis, el **estrato espinoso,** está formada por células planas a poliédricas. Los queratinocitos localizados en la capa más basal del estrato espinoso también son activos mitóticamente; los dos estratos juntos, denominados con frecuencia ***capa de Malpighi,*** son responsables del recambio de los queratinocitos epidérmicos. La proliferación celular en la capa de Malpighi necesita de la presencia del **factor de crecimiento epidérmico** (**EGF,** *epidermal growth factor*) y de **interleucina 1 (IL-1),** mientras que la actividad mitótica se frena en presencia del **factor de crecimiento transformante** (**TGF,** *transforming growth factor*). Los queratinocitos del estrato espinoso tienen la misma población de orgánulos descrita en el estrato basal. Sin embargo, las células del estrato espinoso son más ricas en haces finos de filamentos intermedios de **queratina** (denominados ***tonofilamentos***) que las células del estrato basal. Además, en lugar de queratinas 5 y 14, estas células sintetizan **queratina 1** y **queratina 10.** Estos haces de tonofilamentos se irradian hacia fuera desde la región perinuclear de las células del estrato espinoso hacia prolongaciones celulares muy interdigitadas conocidas como **puentes intercelulares,** que unen células adyacentes entre sí mediante desmosomas, dando a las células de este estrato un aspecto de «células espinosas» (v. fig. 14.3). A medida que los queratinocitos se desplazan hacia la superficie a través del estrato espinoso, continúan produciendo tonofilamentos que se rodean de **queratohialina,** una sustancia cuyos principales constituyentes son **tricohialina** y **filagrina.** La asociación de queratohialina a los tonofilamentos crea grupos de haces engrosados llamados **tonofibrillas** (fig. 14.4), que hacen que el citoplasma se vuelva eosinófilo. Las células del estrato espinoso también contienen gránulos secretores aplanados (de 0,1-0,4 µm de diámetro) llamados **gránulos de revestimiento de la membrana (cuerpos laminares, cuerpos de Odland).** Estas vesículas contienen sustancias lipídicas compuestas en su mayor parte de fosfolípidos, glicoesfingolípidos y ceramidas, organizados en agrupaciones densas con una configuración laminar. Algunos de estos gránulos liberan su contenido al espacio extracelular y forman una barrera impermeable para las sustancias acuosas.

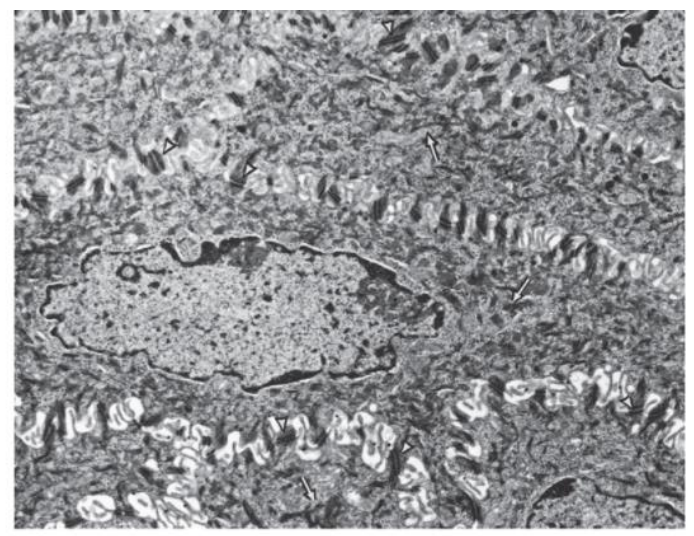


FIG. 14.4 Micrografía electrónica del estrato espinoso (×6.800). Las tonofibrillas *(flechas)* y las prolongaciones citoplásmicas forman puentes en los espacios intercelulares. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Estrato granuloso

El estrato granuloso está compuesto por tres a cinco capas de células que contienen gránulos de queratohialina.

El **estrato granuloso** está compuesto de tres a cinco capas de queratinocitos planos; es la capa más superficial de la epidermis cuyas células aún mantienen núcleos (v. fig. 14.2). El citoplasma de estos queratinocitos contiene **gránulos de queratohialina,** basófilos, grandes e irregulares. Los haces de filamentos de queratina pasan a través de estos gránulos que *no están limitados por una membrana.*

Las células del estrato granuloso también contienen **gránulos de revestimiento de la membrana.** El contenido de estos gránulos se libera al espacio extracelular mediante exocitosis, formando láminas de una sustancia lipídica que actúa como **barrera resistente al agua,** logrando una de las funciones de la piel. Esta capa impermeable impide que las células superficiales de esta región accedan al líquido extracelular acuoso lleno de nutrientes. En consecuencia, estas células entran en apoptosis, sus orgánulos se autodestruyen y las células se llenan del **complejo de tonofibrillas de queratina incluidas en la queratohialina.** La cara citoplásmica de su membrana plasmática acaba siendo recubierta por una capa de refuerzo que contiene un material denso de entre 10 y 12 nm de grosor. Las células del estrato granuloso establecen entre sí numerosas uniones estrechas **enriquecidas en claudina.**

Estrato lúcido

Presente solo en la piel gruesa, las células del estrato lúcido carecen de núcleo y orgánulos, pero contienen eleidina.

El **estrato lúcido** es la fina capa celular clara, homogénea y con tinción débil, situada inmediatamente por encima del estrato granuloso. Esta capa solo está presente en la piel gruesa (es decir, las palmas de las manos y las plantas de los pies). Aunque las células planas del estrato lúcido carecen de orgánulos y de núcleos, están llenas del **complejo de tonofibrillas de queratina incluidas en la queratohialina** densamente agrupado conocido como ***eleidina.*** La cara citoplásmica de la membrana de estas células tiene un aspecto engrosado debido al depósito de una proteína no queratínica conocida como ***involucrina,*** que refuerza la membrana plasmática.

Estrato córneo

El estrato córneo está compuesto por varias capas de células muertas planas que contienen queratina, conocidas como escamas.

La capa más superficial de la piel, el **estrato córneo,** está compuesta por hasta 20 capas de células queratinizadas planas con el plasmalema engrosado (14.5 a 14.7). Estas células también carecen de núcleo y orgánulos, pero están llenas del **complejo de tonofibrillas de queratina incluidas en la queratohialina.** Las células más alejadas de la superficie de la piel presentan desmosomas y uniones estrechas; presentan forma de polígonos de 14 lados sumamente aplanados; se denominan ***escamas*** o ***células córneas.*** La cara citoplásmica del plasmalema de estas células está revestida por un material denso engrosado compuesto de tres proteínas que refuerzan la membrana celular: una **pequeña proteína rica en prolina, involucrina** y **loricrina.** Esta membrana celular reforzada internamente se denomina ***cubierta celular cornificada.*** La superficie extracelular de la membrana celular del estrato córneo está incluida en la cubierta de **material lipídico** liberado por los gránulos membranosos del estrato espinoso y del estrato granuloso. La combinación de la cubierta lipídica y la cubierta celular cornificada forma una barrera impermeable muy fuerte conocida como ***cubierta celular compuesta cornificada.*** Las escamas más externas pierden el contacto entre sí y **se descaman** (se eliminan). El ritmo de descamación en el estrato córneo se equilibra con la rapidez de formación de nuevas células en la capa de Malpighi; de este modo, la epidermis conserva su grosor característico.

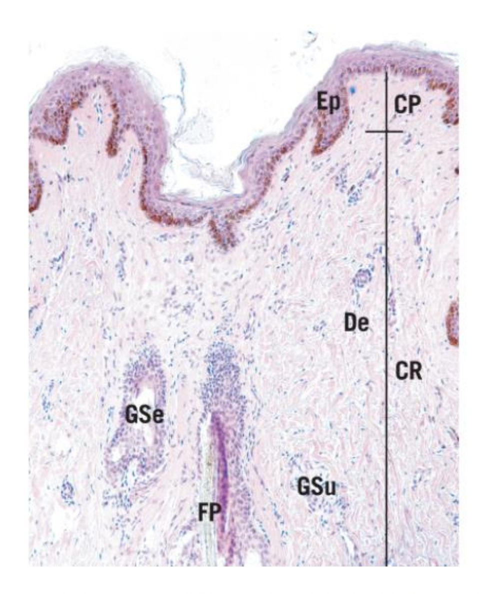


FIG. 14.5 Micrografía óptica a bajo aumento de la piel fina que muestra la epidermis fina (Ep), la capa papilar (CP) y la capa reticular (CR) de la dermis (De), así como una glándula sudorípara (GSu) y un folículo piloso (FP) con su glándula sebácea (GSe) asociada (×132).

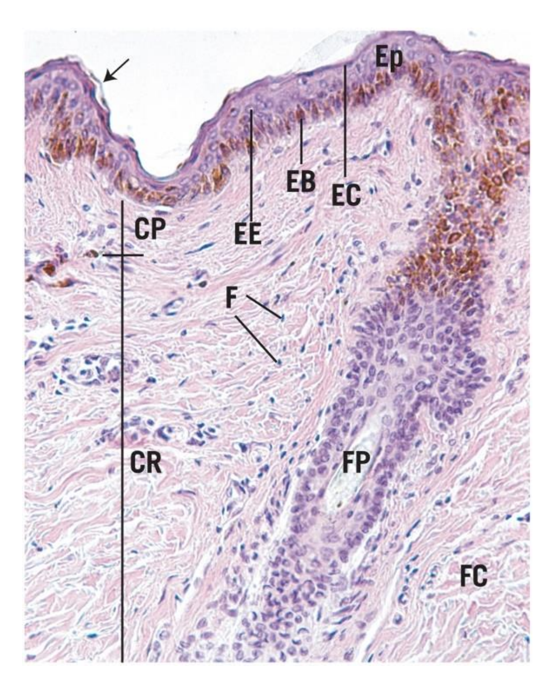


FIG. 14.6 Imagen a aumento medio de la piel fina en la que aparece el estrato córneo (EC) de la epidermis (Ep) descamándose *(flecha)* y tanto un estrato córneo como un estrato espinoso (EE) mucho más delgados que los de la piel gruesa. Obsérvese que la capa papilar (CP) de la dermis tiene una consistencia más holgada que la capa reticular (CR), cuyas fibras de colágeno (FC) forman haces más gruesos y cuyos fibroblastos (F) tienen núcleos más densos y oscuros. Obsérvese la presencia de un folículo piloso (FP) (×270). *EB,* estrato basal.

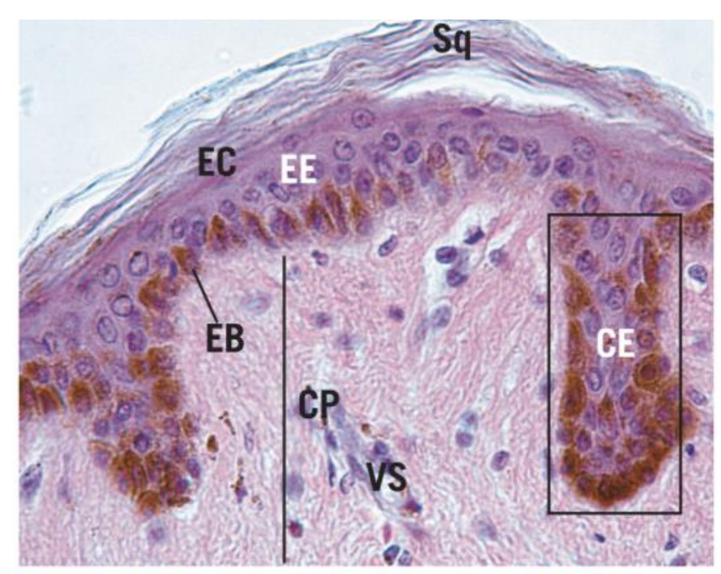


FIG. 14.7 Micrografía a gran aumento de piel fina que muestra las tres capas diferenciables de la epidermis: el estrato basal (EB), el estrato espinoso (EE) y el estrato córneo (EC), cuyas capas superficiales están descamándose (Sq). El *recuadro* incluye una cresta epitelial (CE) que se extiende hacia debajo de la interfase de la capa papilar (CP) con la capa reticular (no mostrada). Obsérvense los vasos sanguíneos (VS) de la capa papilar (×540).

Células no queratinocíticas de la epidermis

La epidermis contiene otros tres tipos de células dispersas entre los queratinocitos: células de Langerhans, células de Merkel y melanocitos (tabla 14.2).

Tabla 14.2

Población celular no queratinocítica de la epidermis

Célula	Origen	Localización del estrato	Función
Célula de Langerhans	Médula ósea	Espinoso	Presentación del antígeno a los linfocitos T
Célula de Merkel	Cresta neural (¿epitelio?)	Basal	Mecanorrecepción y liberación de sustancias neuroendocrinas
Melanocito	Cresta neural	Basal	Síntesis de melanina

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos que se encuentran dispersas entre las células del estrato espinoso.

Aunque se encuentran diseminadas por toda la epidermis, en la que normalmente representan un 2-4% de la población celular epidérmica, las **células de Langerhans,** en ocasiones llamadas ***células dendríticas*** debido a sus prolongaciones largas y numerosas, se localizan principalmente en el estrato espinoso. Estas células también pueden encontrarse en la dermis y en el epitelio plano estratificado de la cavidad oral, el esófago y la vagina. Sin embargo, son más prevalentes en la epidermis, donde su número puede alcanzar los 800 por milímetro cuadrado.

Las células de Langerhans se originan a partir de precursores en la médula ósea y forman parte del sistema fagocítico mononuclear. Rara vez se dividen; más bien son reemplazadas continuamente por células precursoras que salen del torrente sanguíneo para migrar a la epidermis y diferenciarse en células de Langerhans. Estas células intervienen en la respuesta inmunitaria y tienen receptores de membrana para el Fc (anticuerpo) y para C3b (complemento), así como proteínas MHC-I, MHC-II y CD1a. Los gránulos de Birbeck de las células de Langerhans contienen **langerina,** una proteína integral receptor de lectina que ayuda a los gránulos de Birbeck a englobar los antígenos para degradarlos en sus epítopos. Una vez procesados los antígenos en los gránulos de Birbeck, las células de Langerhans migran a los ganglios linfáticos vecinos, donde presentan los epítopos de los antígenos extraños a los linfocitos T. Por tanto, las células de Langerhans son **células presentadoras de antígenos** (**APC,** *antigen-presenting cells*) responsables de activar las reacciones de hipersensibilidad tardía.

Correlaciones clínicas

Se dice que las personas que presentan un exceso de células de Langerhans padecen un cuadro conocido como **histiocitosis de células de Langerhans (HCL),** conocida también como enfermedad de Hashimoto-Pritzker. Aunque algunos autores consideran la HCL un tipo de cáncer, otros la consideran un granuloma, es decir, un tipo de tumor inflamatorio que consta fundamentalmente de macrófagos que rodean sustancias extrañas para intentar aislarlas del cuerpo. De hecho, 8 de cada 10 pacientes diagnosticados de HCL forman granulomas en los huesos largos y/o los huesos planos del cráneo. A medida que estos granulomas aumentan de tamaño se vuelven responsables de las fracturas de los huesos en los que residen. Otras zonas en las que pueden formarse granulomas son la piel, donde generan ampollas rojizas, y la hipófisis, donde pueden ocasionar disfunciones endocrinas, como diabetes insípida o anomalías tiroideas. En 2 de cada 10 pacientes la HCL puede afectar a los pulmones, causando problemas respiratorios; la médula ósea, disminuyendo la hematopoyesis, con la consiguiente anemia, leucopenia y trombocitopenia; el hígado, provocando ictericia, prurito intenso y sensación de agotamiento; así como diversos cuadros neurológicos, como pérdida de memoria, problemas visuales, pérdida de equilibrio y problemas en el habla. Aunque la HCL es una enfermedad de personas muy jóvenes, puede afectar a personas de cualquier edad. Afortunadamente, la incidencia de HCL es menor de 2 por cada 100.000 personas. No se conoce con detalle su etiología, aunque casi el 50% de los individuos afectados presenta una mutación en el gen *BRAF*. Estas personas fabrican una forma defectuosa de la **señal de transducción de la serina/treonina-proteína cinasa B-Raf,** una proteína mensajera intracelular que controla la división celular. El tratamiento depende de la localización de los tumores y de la gravedad de los casos, pero puede consistir en resección quirúrgica, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, tratamiento farmacológico y, en los casos leves, observación y seguimiento del paciente.

Células de Merkel

Las células de Merkel, diseminadas entre las células del estrato basal, pueden funcionar como mecanorreceptores.

Las **células de Merkel** se originan en la cresta neural (aunque pueden tener un origen epitelial), se hallan intercaladas entre los queratinocitos del estrato basal de la epidermis y son especialmente abundantes en las yemas de los dedos de la mano, en la mucosa oral y en la base de los folículos pilosos. Estas células se suelen encontrar como células aisladas orientadas paralelamente a la lámina basal. Sin embargo, pueden extender sus prolongaciones entre los queratinocitos, a los que se fijan mediante desmosomas (fig. 14.8). Los núcleos de las células de Merkel tienen un aspecto recortado. En la zona perinuclear y en las prolongaciones se localizan gránulos con un centro denso; estos gránulos son la característica distintiva de las células de Merkel.

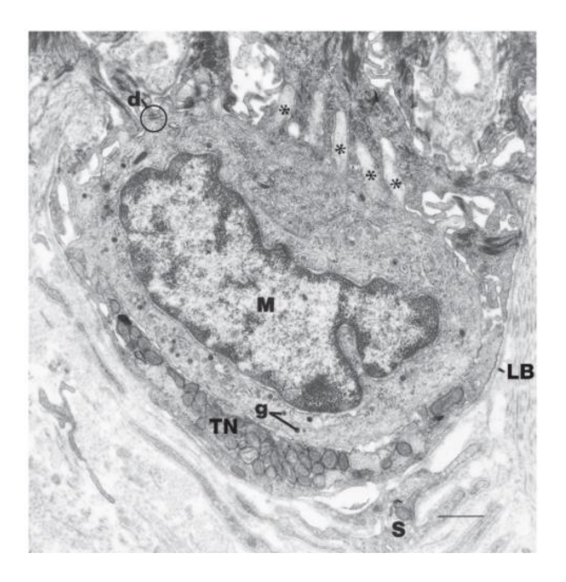


FIG. 14.8 Micrografía electrónica de una célula de Merkel (M) y su terminación nerviosa (TN) en una rata adulta (escala = 0,5 µm.) Obsérvense las prolongaciones espinosas *(asteriscos)* que se proyectan a los espacios intercelulares del estrato espinoso. Las células de Merkel forman desmosomas (d) con las células del estrato espinoso y comparten la lámina basal (LB) con las células del estrato basal. (Tomado de English KB, Wang ZZ, Stayner N, et al. Serotonin-like immunoreactivity in Merkel cells and their afferent neurons in touch domes from hairy skin of rats. *Anat Rec.* 1991;232:112-120. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Los nervios sensitivos mielinizados atraviesan la lámina basal para aproximarse a las células de Merkel, y forman así **complejos célula de Merkel-neurita** (corpúsculos de Merkel). Estos complejos pueden funcionar como **mecanorreceptores.** Estas células presentan inmunorreactividad para la sinaptofisina, lo que indica que las células de Merkel pueden liberar sustancias de tipo neurocrino y que presentan una actividad relacionada con el sistema neuroendocrino difuso.

Correlaciones clínicas

El virus del polioma de Merkel, un virus descubierto recientemente, es responsable de al menos 8 de cada 10 casos de un cáncer de piel agresivo conocido como **carcinoma de células de Merkel (CCM).** La causa del 20% restante se desconoce. Estos tumores suelen ser nódulos pequeños, de menos de 2 cm de diámetro, pero pueden presentarse como masas de más de 5 cm de diámetro, que muestran un crecimiento rápido. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años, de piel clara y sus lesiones se localizan en regiones del cuerpo expuestas al sol o a sesiones de bronceado artificial. Este carcinoma agresivo metastatiza fácilmente a los ganglios linfáticos próximos, si bien también puede propagarse a través de la sangre al hueso, hígado, pulmón y encéfalo. La tasa de supervivencia depende de la rapidez con la que se instaure el tratamiento; en el estadio Ia, la tasa de supervivencia a los 5 años es del 80%, pero en el estadio IV es solo del 20%. Afortunadamente, la incidencia es rara, de menos de 1 por cada 100.000 personas. El tratamiento consiste en cirugía, radioterapia, quimioterapia y una terapia farmacológica relativamente nueva que bloquea la vía PD-1/PD-L1 (proteína de muerte celular programada 1 y su ligando).

Melanocitos

Los melanocitos, derivados de células de la cresta neural, producen el pigmento melanina, que confiere a la piel una coloración parda.

Los **melanoblastos,** derivados de la cresta neural, migran a la epidermis, donde se diferencian a **premelanocitos.** Los premelanocitos continúan su migración al estrato basal donde se instalan, aunque algunos melanoblastos pueden continuar hasta entrar en la porción superficial de la dermis para permanecer allí (fig. 14.9). Los premelanocitos forman hemidesmosomas con la lámina basal, pero no forman uniones adherentes con los queratinocitos adyacentes. El **factor de célula madre,** que difunde por toda la dermis y los espacios extracelulares del estrato basal y el estrato espinoso, se une a los **receptores del factor de célula madre** de los premelanocitos, e induce la diferenciación de estas células hasta **melanocitos,** células que forman prolongaciones conocidas como ***dendritas.*** Estas prolongaciones se extienden por el estrato espinoso y contactan con varios queratinocitos. Cada melanocito y los queratinocitos con los que contactan sus prolongaciones forman la denominada ***unidad melánica epidérmica.***

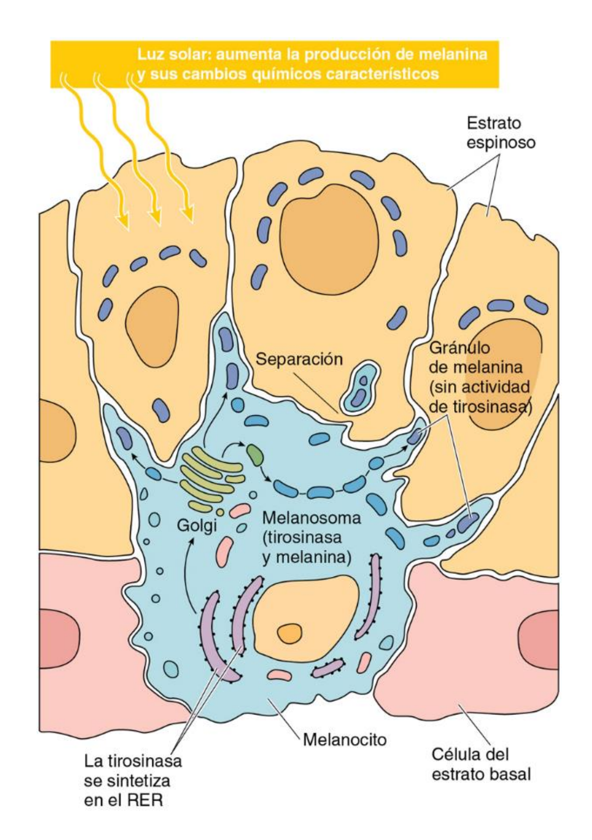


FIG. 14.9 Esquema de los melanocitos y su función. *RER*, retículo endoplasmático rugoso.

La **tirosinasa** producida por el RER del melanocito se empaqueta en gránulos ovalados formados en el aparato de Golgi y conocidos como ***melanosomas*** (aunque los melanosomas de los individuos pelirrojos son esféricos en lugar de ovalados). El aminoácido tirosina se transporta preferentemente a los melanosomas. Bajo la influencia de la **hormona estimulante de los melanocitos,** estos expresan el **factor de transcripción asociado a microftalmía.** Este factor estimula la **tirosinasa**, sensible a la luz UV, que en los **melanosomas** convierte la **tirosina** en **melanina** a través de una serie de reacciones que pasan por la formación de 3,4-dihidroxifenilalanina (dopa, metildopa) y dopaquinona.

Correlaciones clínicas

Hay tres tipos de melanina: eumelanina marrón, eumelanina negra y feomelanina. La **melanina marrón** y la **melanina negra** son oscuras (es costumbre eliminar el prefijo «eu» de la «eumelanina» y nombrarla simplemente «melanina»); al envejecer, la melanina marrón deja de producirse. Se empaqueta en melanosomas de forma oval que dan a la piel un tono oscuro. La **feomelanina** es de color amarillento a rojizo, solamente está presente en personas pelirrojas y se empaqueta en melanosomas redondos. Las personas con feomelanina tienen tendencia a quemarse, en lugar de broncearse, cuando se exponen a una luz solar intensa durante mucho tiempo.

La luz ultravioleta oscurece la melanina y acelera la síntesis de tirosinasa, y aumenta así la producción de melanina. Además, la corticotropina *(ACTH, adrenocorticotropic hormone)* influye en la pigmentación. En la **enfermedad de Addison** existe una producción insuficiente de cortisol por la corteza suprarrenal, de modo que se produce un exceso de ACTH que lleva a hiperpigmentación.

El **albinismo** es la ausencia de producción de melanina resultante de un defecto genético en la **síntesis de tirosinasa.** Los melanosomas están presentes, pero los melanocitos no pueden producir tirosinasa.

Se dice que a medida que aumenta el contenido de melanina en los melanosomas estos maduran. Una vez maduros, son transportados a lo largo de microtúbulos hacia las dendritas de los melanocitos y son liberados al espacio extracelular del estrato espinoso para ser fagocitados por los queratinocitos de este estrato. En el interior de los queratinocitos, los melanosomas se transportan a la región nuclear, donde se acumulan entre el núcleo y la membrana celular más cercana a la superficie libre de la epidermis. A medida que la radiación UV solar incide en la piel, la melanina de los melanosomas protege a los cromosomas de los queratinocitos de lesiones inducidas por la radiación UV. Al final, los melanosomas son atacados y degradados por los lisosomas de los queratinocitos. Este proceso dura varios días.

Los melanocitos constituyen un 3% de la población celular epidérmica. El número de melanocitos por milímetro cuadrado es distinto en las diferentes regiones de la piel de un individuo, y varía entre 800 y 2.300/mm². Por ejemplo, hay un número de melanocitos significativamente menor en la cara interna de los brazos y los muslos que en la cara. La diferente pigmentación de la piel se relaciona más con la localización de la melanina que con el número total de melanocitos en la piel, que es casi el mismo en todas las razas. Por ejemplo, existen más melanocitos en la piel del dorso de la mano que en la superficie palmar; sin embargo, este número es muy similar entre las razas. La razón de que la pigmentación sea más oscura no es el número efectivo de melanocitos, sino el incremento en su actividad de tirosinasa.

Correlaciones clínicas

1. Los **rayos ultravioleta (UV)** son de tres tipos. La radiación UVC es la de longitud de onda más corta y es absorbida por la capa de ozono de la atmósfera. La radiación UVB, de longitud de onda intermedia, es el componente de la luz solar bloqueado por vidrios, pero que penetra en la epidermis y la dermis, produciendo quemaduras solares. La radiación UVA es la de longitud de onda más larga, no es bloqueada por los vidrios y es responsable de la mayor parte de los daños a la piel, incluidos todos los tipos de cáncer cutáneo. Hasta hace poco tiempo, se creía que la radiación UVB era relativamente segura, pero parece que también causa daños a las capas superficiales de la piel, provocando cáncer cutáneo.

2. La **xerodermia pigmentaria (XP)** es un defecto genético autosómico recesivo raro que afecta a uno de cada millón de individuos en EE. UU. y Europa, pero aparece con mayor frecuencia en Marruecos, Oriente Medio y Japón. Los pacientes con XP son muy sensibles a la radiación UV y pueden sufrir quemaduras solares graves tras la exposición al sol durante solo unos minutos. La enfermedad se manifiesta muy precozmente en la infancia; los niños afectados presentan cáncer de piel generalmente en la cara y el cuero cabelludo en la primera década de la vida. En algunas regiones del mundo, la esperanza de vida media de los pacientes con XP es menor de 30 años. Alrededor de un tercio de los casos de XP presentan no solo opacidad corneal y cáncer ocular, sino también afectación neurológica con trastornos del equilibrio y del movimiento, convulsiones y deterioro cognitivo. Existen diferentes formas de XP y, afortunadamente, no todas conllevan problemas neurológicos.

Dermis (corion)

La dermis, la capa de la piel inmediatamente profunda a la epidermis, deriva del mesodermo y está compuesta por una capa papilar laxa y una capa reticular más densa y profunda.

La región de la piel que está separada de la epidermis por la membrana basal se denomina ***dermis.*** Procede del mesodermo y se divide en dos capas: la **capa papilar** superficial de tejido laxo y la **capa reticular** profunda mucho más densa. La capa reticular de la dermis está compuesta por tejido conjuntivo colagenoso denso irregular que contiene principalmente **fibras de colágeno de tipo I,** algunas **fibras de colágeno de tipo III** y bandas anchas de **fibras elásticas,** que en conjunto sostienen la epidermis y unen la piel a la **hipodermis** (fascia superficial) subyacente. La dermis tiene un grosor que varía entre 0,6 mm en los párpados y unos 3 mm en la palma de la mano y la planta del pie. Sin embargo, en su interfase con el tejido conjuntivo subyacente de la fascia superficial no existe una línea clara de delimitación. Normalmente, la dermis es más gruesa en los hombres que en las mujeres, y en las superficies posteriores del cuerpo que en las anteriores.

Capa papilar de la dermis

La capa superficial de la dermis, la capa papilar, forma interdigitaciones directamente con la epidermis, pero está separada de ella por la membrana basal.

La capa papilar superficial de la dermis es irregular en sus interdigitaciones con la epidermis, y forma las crestas (**papilas dérmicas;** v. fig. 14.2). Está compuesta por un tejido conjuntivo laxo cuyas delgadas **fibras de colágeno de tipo III** (fibras reticulares) y **fibras elásticas** se organizan en redes laxas. Las **fibrillas de anclaje,** formadas por colágeno de tipo VII, se extienden desde la lámina basal hasta la capa papilar, y unen la epidermis a la dermis (v. cap. 4, figs. 4.13 y 4.14). La capa papilar contiene fibroblastos, macrófagos, células plasmáticas, mastocitos y otras células habituales del tejido conjuntivo.

La capa papilar también posee muchas asas capilares que se extienden hasta la interfase epidermis-dermis. Estos capilares regulan la temperatura corporal y nutren las células de la epidermis avascular. Localizados en algunas papilas dérmicas se encuentran los **corpúsculos de Meissner** encapsulados, de forma oval o de pera, que son mecanorreceptores especializados que responden a deformaciones ligeras de la epidermis (fig. 14.10). Estos receptores son más abundantes en las zonas de la piel especialmente sensibles a la estimulación táctil (p. ej., labios, genitales externos y pezones). Otros mecanorreceptores encapsulados presentes en la capa papilar son los **bulbos terminales de Krause.** Aunque se pensaba que estos receptores respondían al frío, su función no está clara. Además, fibras no mielinizadas del dolor también discurren por la capa papilar para entrar en la epidermis, donde permanecen como terminaciones nerviosas libres que responden a la sensibilidad al dolor.

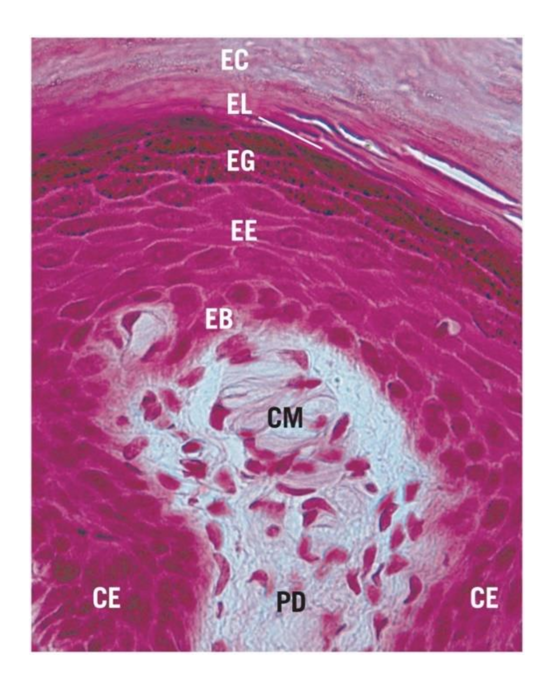


FIG. 14.10 Micrografía a gran aumento de un corpúsculo de Meissner (CM) de una yema del dedo que muestra su estructura oval y los aparentes núcleos aplanados de sus células de Schwann modificadas. Este mecanorreceptor encapsulado se localiza en la papila dérmica. Obsérvese la epidermis gruesa con sus cinco capas: el estrato basal (EB), el estrato espinoso (EE), el estrato granuloso (EG), el estrato lúcido (EL) y el estrato córneo (EC). Obsérvense las crestas epidérmicas (CE) a ambos lados de la papila dérmica (PD) (×540).

Correlaciones clínicas

El **prurito (pruricepción)** es una sensación somática que puede deberse a causas locales, como un insecto diminuto caminando por el brazo, o a causas generalizadas y sistémicas, como una forma de dermatitis o incluso cáncer e insuficiencia orgánica. El mecanismo del prurito se conoce mejor en los ratones que en el hombre, pero se asume que puede existir una estrecha correlación en las dos especies. En los ratones se ha demostrado que la sensación de picor se transmite por las fibras C hasta la médula espinal murina, donde residen neuronas secundarias que expresan receptores del péptido liberador de gastrina *(GRPR, gastrin-releasing peptide receptors)*. Aparentemente, existen diversos tipos de neuronas GRPR que son activadas por diversas clases de receptores acoplados a proteína G y responden a una causa particular de sensación de prurito. Además, parece existir una relación entre las sensaciones dolor y picor, porque comparten vías similares, pero no idénticas; ambas poseen receptores en la piel, la médula espinal y el encéfalo.

Capa reticular de la dermis

La capa reticular de la dermis también contiene estructuras derivadas de la epidermis, como glándulas sudoríparas, folículos pilosos y glándulas sebáceas.

La interfase entre la capa papilar y la **capa reticular** de la epidermis es indistinguible, porque ambas se continúan entre sí. La capa reticular está compuesta por tejido conjuntivo colagenoso denso irregular y presenta gruesas **fibras de colágeno de tipo I** que se hallan estrechamente empaquetadas en grandes haces situados en su mayor parte paralelos a la superficie de la piel. De hecho, recientemente se ha demostrado que los espacios tisulares microscópicos, previamente no identificados, fueron descubiertos en el tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular. Estos **espacios intersticiales,** reforzados por haces de fibras de colágeno, parecen estar revestidos por células poco aparentes que expresan moléculas CD34 en sus membranas celulares. Parece que el líquido contenido en dichos espacios es líquido prelinfático que probablemente está fluyendo hacia los ganglios linfáticos. Se postula que este compartimento tisular no se ha observado porque el líquido se drena desde los tejidos durante la escisión y el tejido colapsa sobre sí mismo durante la preparación histológica convencional. En el organismo vivo, estos espacios intersticiales prelinfáticos llenos de líquido actúan como «amortiguadores de choque» que contrarrestan las fuerzas de compresión (v. cap. 6). Entremezcladas con las fibras de colágeno se encuentran redes de **gruesas fibras elásticas** especialmente abundantes cerca de las glándulas sebáceas y sudoríparas. Los proteoglicanos, ricos en **dermatán-sulfato,** se localizan en los intersticios de la capa reticular de la dermis. Las células son más escasas en esta capa que en la papilar, e incluyen fibroblastos, mastocitos, linfocitos, macrófagos y, frecuentemente, adipocitos en las zonas más profundas de la capa reticular.

Las **glándulas sudoríparas,** las **glándulas sebáceas** y los **folículos pilosos** son derivados de la epidermis que invaden la dermis y la hipodermis durante la embriogénesis, donde permanecen para siempre (v. fig. 14.1). En las regiones más profundas de la capa reticular se localizan grupos de **células musculares lisas** en zonas específicas, como en la piel del pene y el escroto y de la aréola alrededor del pezón; las contracciones de estos grupos musculares encogen la piel en estas regiones. Otras fibras musculares lisas, los llamados **músculos erectores del pelo,** se insertan en los folículos pilosos. Estos músculos se contraen cuando el individuo tiene frío o se expone súbitamente a un ambiente frío, lo que produce la llamada «piel de gallina». Además, en la cara, la parte anterior del cuello y el cuero cabelludo se localiza un grupo particular de músculos estriados **(músculos de la expresión facial)** que se originan en la fascia superficial y se insertan en la dermis.

En las porciones más profundas de la dermis se localizan al menos tres tipos de mecanorreceptores encapsulados: 1) **corpúsculos de Pacini,** que responden a la presión profunda y a las vibraciones; 2) **corpúsculos de Ruffini,** que responden a fuerzas de tensión y de torsión, más abundantes en la dermis de las plantas de los pies, y 3) **bulbos terminales de Krause (corpúsculos bulbosos),** cuya función no se conoce, pero se asume que son mecanorreceptores, en lugar de receptores para el frío, como se creía anteriormente.

Histofisiología de la piel

Los queratinocitos fabrican filamentos intermedios de 10 nm de anchura conocidos como **queratina,** proteínas estructurales presentes en su citoplasma. Se han identificado aproximadamente 20 tipos diferentes de queratina que pueden clasificarse en ácidas, neutras y básicas, y cuatro de ellas están presentes en la epidermis. Las células del estrato basal sintetizan dos tipos de queratinas que forman finas tramas de haces de filamentos, mientras que las células del estrato espinoso sintetizan los otros dos tipos, que tienden a formar haces de filamentos más gruesos. Las células del estrato espinoso también producen y depositan la proteína **involucrina** en la cara citoplásmica de su membrana plasmática. Además, las células del estrato espinoso también forman los **gránulos de revestimiento de la membrana** que posteriormente liberan su contenido rico en lípidos a los espacios intercelulares formando una barrera impermeable.

La maquinaria que sintetiza queratina deja de funcionar después de la entrada de los queratinocitos en el estrato granuloso. Las células de esta capa producen **filagrina,** una proteína que ayuda a ensamblar los filamentos de queratina en haces aún más gruesos. Una vez que los queratinocitos alcanzan este estrato, también se hacen permeables a los iones calcio, que ayudan a crear enlaces cruzados de involucrina con otras proteínas y forman así una capa resistente bajo el plasmalema. A medida que los queratinocitos se desplazan a través del estrato granuloso hasta el estrato lúcido, las enzimas liberadas por los lisosomas digieren los orgánulos y el núcleo. Cuando las células entran finalmente en el estrato córneo, están muertas, carentes de orgánulos y forman anillos endurecidos llenos de haces de filamentos de queratina.

Correlaciones clínicas

Las **pecas** son manchas hiperpigmentadas localizadas en zonas de la piel expuestas al sol, sobre todo en individuos de piel clara que se queman fácilmente con el sol. Suelen aparecer hacia los 3 años de vida y son consecuencia de un aumento de producción y acumulación de melanina en la zona basal de la epidermis, sin incremento en los melanocitos. Tienden a aclararse en invierno y a oscurecerse con la exposición a la luz ultravioleta.

La **psoriasis** es una enfermedad caracterizada por lesiones parcheadas causadas por una mayor proliferación de queratinocitos en el estrato basal y el estrato espinoso, con un ciclo celular acelerado (el recambio celular está aumentado hasta siete veces), que producen acumulación de queratinocitos y del estrato córneo. Las lesiones son frecuentes en el cuero cabelludo, los codos y las rodillas, pero pueden aparecer casi en cualquier zona del cuerpo. En algunos casos también pueden estar afectadas las uñas. La psoriasis es una enfermedad crónica incurable, pero tratable, cuyos síntomas aumentan y disminuyen periódicamente sin una causa evidente.

Las **verrugas** son crecimientos epidérmicos benignos causados por una infección de los queratinocitos por el **virus del papiloma.** La hiperplasia epidérmica resultante engruesa la epidermis con descamación. El crecimiento en profundidad de la dermis acerca los capilares hacia la superficie. Las verrugas son frecuentes en niños, adultos jóvenes y pacientes inmunodeprimidos.

El **carcinoma de células basales,** la neoplasia maligna humana más frecuente, se origina en las **células del estrato basal** de la epidermis y suele estar causado por exposición a la radiación ultravioleta. Aunque los carcinomas de células basales no suelen metastatizar, son destructivos para el tejido local. Entre los diversos tipos de lesiones que aparecen, la más

frecuente es la variedad nodular, caracterizada por una pápula o un nódulo con una depresión o «cráter» central que finalmente se ulcera y forma una costra. Estas lesiones son más frecuentes en la cara, especialmente en la nariz. El tratamiento habitual es la cirugía, y hasta un 90% de los pacientes se recuperan sin secuelas.

El **carcinoma de células planas (escamosas)** es el segundo cáncer cutáneo más frecuente y se origina en los queratinocitos de la epidermis. Es invasivo localmente y puede metastatizar. Se caracteriza por una placa o un nódulo plano (escamoso) hiperqueratósico que a menudo sangra o se ulcera. Invade en profundidad, fijándose a los tejidos subyacentes. Varios factores pueden causar esta enfermedad, como radiación ultravioleta, rayos X, hollín, carcinógenos químicos y arsénico. Las lesiones son más frecuentes en la cabeza y el cuello. El tratamiento habitual de elección es la cirugía.

El **melanoma maligno,** un cáncer cutáneo, está aumentando en incidencia, y es más prevalente en individuos de piel clara. Las células malignas se originan en melanocitos transformados y generalmente se asocian con una exposición excesiva al sol. El melanoma maligno es muy invasivo, porque los melanocitos penetran en la dermis y alcanzan los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo hasta distribuirse extensamente por todo el organismo. Es interesante destacar que, aunque la incidencia del melanoma sea mucho mayor en caucásicos que en individuos afroamericanos y de ascendencia hispana, las metástasis aparecen en un porcentaje mucho mayor en pacientes hispanos (18%) y afroamericanos (26%) que en caucásicos (12%). Se cree que esta discrepancia está causada por la diferencia en el grado de atención médica en estas poblaciones.

Glándulas de la piel

Las glándulas de la piel son las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas, las glándulas sebáceas y la glándula mamaria (un tipo modificado y muy especializado de glándula sudorípara). La glándula mamaria se describe en el capítulo 20.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Las glándulas sudoríparas ecrinas son abundantes en toda la piel. Liberan su producto, el sudor, a través de la vía de secreción merocrina.

Las **glándulas sudoríparas ecrinas** miden aproximadamente 0,4 mm de diámetro y se localizan en la piel de casi todo el cuerpo. Su número es de unos 3-4 millones, y son importantes para la termorregulación. Las glándulas sudoríparas ecrinas se desarrollan como invaginaciones del epitelio de las crestas dérmicas que crecen hacia el interior de la dermis, cuya parte más profunda se convierte en la porción glandular de la glándula sudorípara. Estas glándulas comienzan a funcionar temprano tras el nacimiento y excretan aproximadamente 1 l de sudor al día, pero en condiciones extremas pueden producir hasta 10 l, como sucede en personas muy activas que realizan ejercicio intenso en climas calurosos. Estas glándulas están inervadas por el sistema nervioso simpático, pero las fibras que inervan las unidades secretoras son principalmente **colinérgicas,** es decir, liberan **acetilcolina,** y solo algunas fibras nerviosas son adrenérgicas.

Las glándulas sudoríparas ecrinas son glándulas tubulares contorneadas simples localizadas en la dermis profunda o en la hipodermis subyacente (figs. 14.11 a 14.14). Desde la porción secretora de cada glándula parte un conducto enrollado delgado que atraviesa la dermis y la epidermis hasta abrirse en la superficie de la piel en forma de poro sudoríparo. Estas glándulas liberan su producto de secreción de forma merocrina y están inervadas por fibras posganglionares del sistema nervioso simpático.

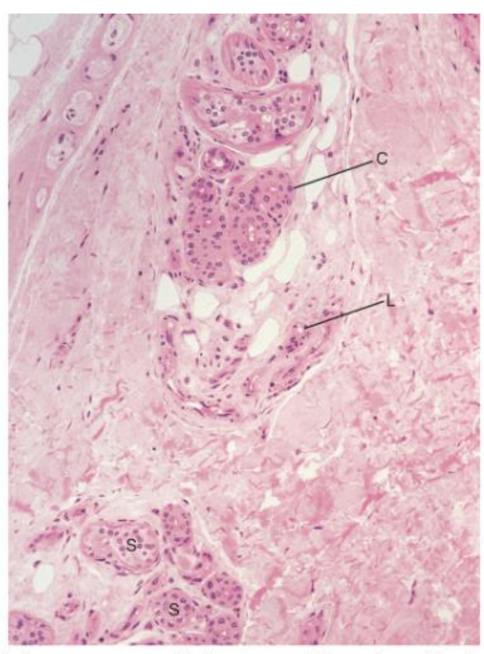


FIG. 14.11 Micrografía óptica de una glándula sudorípara que muestra unidades secretoras (S) y conductos (C), algunos de los cuales presentan una luz (L) (×132).

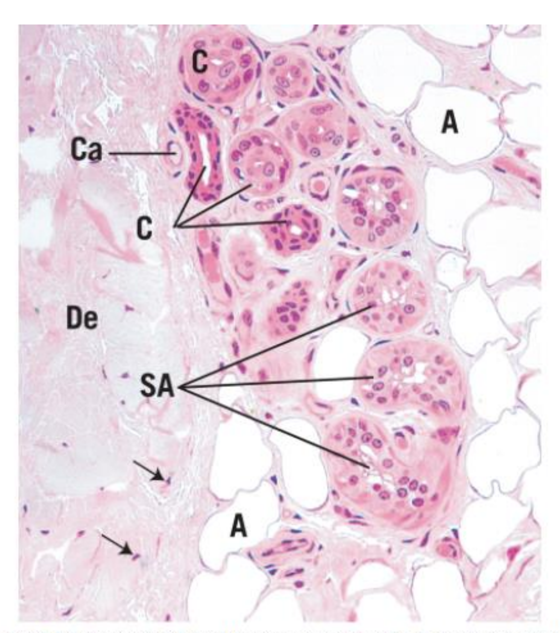


FIG. 14.12 Imagen a aumento medio de una glándula sudorípara ecrina localizada en la dermis (De) de la piel que muestra el epitelio cúbico simple de secciones transversales de la unidad secretora (SA) y el epitelio cúbico estratificado del conducto (C) de la glándula sudorípara. Obsérvese la rica vascularización de la glándula (Ca) y los adipocitos (A) flanqueando la glándula. Se evidencian claramente los núcleos de los fibroblastos *(flechas)* dispersos por toda la dermis (×270).

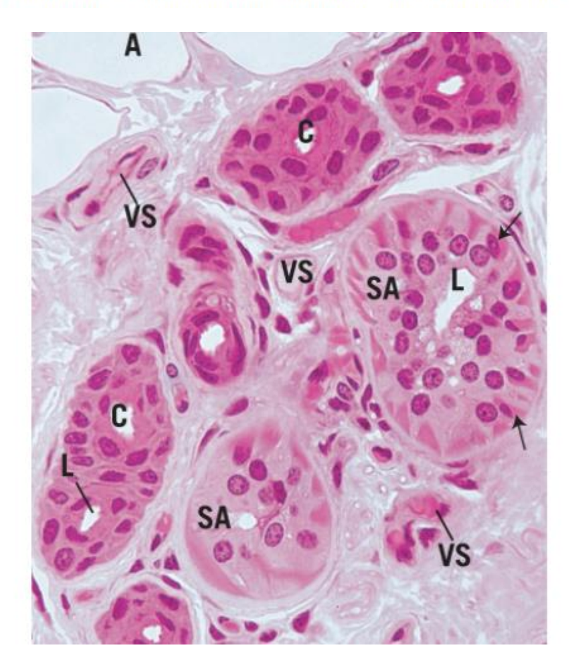


FIG. 14.13 Micrografía a gran aumento de una glándula sudorípara ecrina que muestra claramente su rica vascularización (VS), así como el epitelio cúbico simple que constituye la unidad secretora (SA) y el epitelio cúbico estratificado que forma el conducto (C) de la glándula. Obsérvense las luces (L) localizadas centralmente de la unidad secretora y del conducto. Obsérvense los adipocitos (A) adyacentes a la glándula (×540).

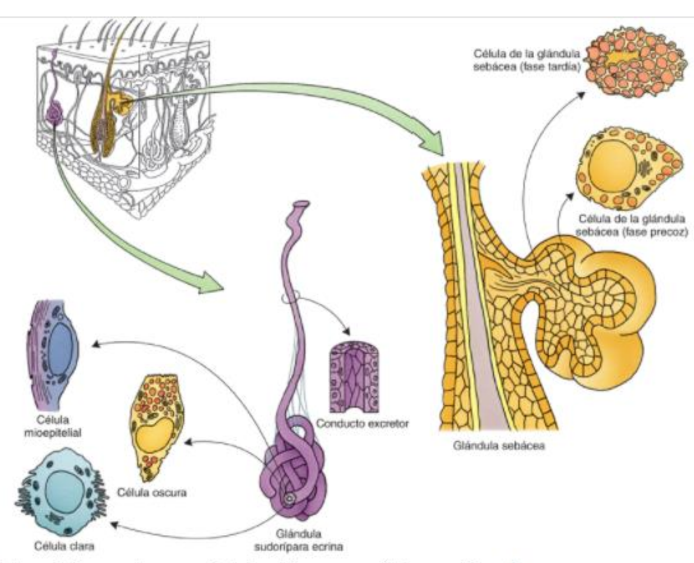


FIG. 14.14 Diagrama de una glándula sudorípara ecrina, una glándula sebácea y sus células constituyentes.

Unidad secretora

Se dice que la porción secretora de la glándula es un epitelio cúbico o cilíndrico bajo simple formado por células oscuras y células claras. Además, la porción secretora de las glándulas sudoríparas ecrinas posee células mioepiteliales. Algunos investigadores consideran que la porción secretora es un epitelio pseudoestratificado; en este libro de texto se considera cúbico simple.

Células oscuras (células mucoides)

Las células oscuras revisten la luz de la unidad secretora y secretan una sustancia rica en moco.

Las **células oscuras** tienen forma de cono invertido con la parte ancha revistiendo la luz. El extremo estrechado, que no suele alcanzar la lámina basal, se adapta para encajar entre las células claras adyacentes. Las micrografías electrónicas revelan algo de RER, numerosos ribosomas libres, mitocondrias alargadas y un aparato de Golgi bien desarrollado. Presentan gránulos secretores, moderadamente densos, que contienen glicoproteínas y se localizan en la parte apical de la célula; la secreción es de tipo **mucoso.**

Células claras

Las células claras no poseen gránulos secretores; liberan una secreción acuosa.

Las **células claras** tienen una zona apical estrecha y una base más ancha que se extiende hasta la lámina basal. Al contrario que las células oscuras, las células claras no contienen gránulos secretores, pero presentan acumulaciones de **glucógeno;** sus orgánulos son similares a los de las células oscuras, excepto porque tienen poco RER. La base de las células claras tiene pliegues tortuosos similares a los de otros tipos de células implicadas en el transporte transepitelial. Las células claras tienen un acceso limitado a la luz de la glándula debido a las células oscuras. Por lo tanto, su **secreción acuosa rica en electrólitos** entra en los **canalículos intercelulares** situados entre las células claras adyacentes, donde se mezcla con la secreción mucosa de las células oscuras.

Células mioepiteliales

Las células mioepiteliales que rodean la porción secretora de la glándula contienen actina y miosina, que proporcionan contractilidad a estas células.

Las **células mioepiteliales** que rodean la porción secretora de las glándulas sudoríparas ecrinas están envueltas por la lámina basal de las células secretoras. El citoplasma de las células mioepiteliales tiene **filamentos de miosina,** así como muchos filamentos de **actina** muy acidófilos, que dan a la célula capacidad contráctil. Las contracciones de las células mioepiteliales ayudan a la expulsión del líquido desde la porción secretora de la glándula.

Conducto

El conducto de las glándulas sudoríparas ecrinas, compuesto por células basales y luminales, está muy contorneado y atraviesa la dermis y la epidermis en su camino hacia la apertura en la superficie de la piel.

El **conducto** de una glándula sudorípara ecrina se continúa con la unidad secretora en su base, pero va estrechándose a medida que pasa por la dermis en su camino hacia la superficie epidérmica. El conducto está compuesto por un epitelio cúbico estratificado formado por dos capas (v. figs. 14.11 a 14.14). Las **células de la capa basal** tienen un núcleo grande y heterocromático y mitocondrias abundantes. Las **células de la capa luminal** tienen un núcleo de forma irregular, poco citoplasma, pocos orgánulos y una red terminal de tonofilamentos inmediatamente por debajo de la membrana plasmática apical.

Los conductos siguen un recorrido helicoidal hacia la dermis. Cuando alcanzan la epidermis, los queratinocitos los envuelven en su camino hasta el poro sudoríparo. El líquido secretado por la porción secretora de la glándula es similar al plasma en cuanto al equilibrio electrolítico, incluido el potasio y el cloruro sódico, el amoníaco y la urea. Sin embargo, la mayoría de los iones potasio, sodio y cloruro se reabsorben en las células del conducto a medida que la secreción viaja a través de su luz. Las células del conducto excretan a la luz iones, urea y ácido láctico, así como ciertos fármacos. Por lo tanto, el sudor producido por la unidad secretora es modificado por el conducto de la glándula sudorípara, de modo que el sudor liberado sobre la superficie de la piel se parece a una orina muy diluida.

Glándulas sudoríparas apocrinas

Las glándulas sudoríparas apocrinas solamente están presentes en la axila, la aréola del pezón y la región anal, y pueden representar glándulas odoríferas vestigiales.

Las **glándulas sudoríparas apocrinas** solo están en ciertas localizaciones: la axila, la aréola del pezón y la región anal. Las **glándulas de cerumen (cera)** del conducto auditivo externo y las **glándulas de Moll** de los párpados constituyen glándulas sudoríparas apocrinas modificadas (v. cap. 22). Las glándulas sudoríparas apocrinas son mucho más grandes que las ecrinas; de hecho, pueden llegar a medir hasta 3 mm de diámetro. Están incluidas en las porciones más profundas de la dermis y la hipodermis. Al contrario que los conductos de las glándulas ecrinas, que se abren a la superficie de la piel, los de las glándulas apocrinas se abren a los conductos de los folículos pilosos inmediatamente por encima de la entrada de los conductos de las glándulas sebáceas.

Las células secretoras de las glándulas apocrinas forman un epitelio cúbico o cilíndrico bajo simple. Cuando la luz de la glándula se llena del producto de secreción, estas células pueden hacerse planas. La luz de estas glándulas es mucho más grande que la de las glándulas ecrinas, y las células secretoras contienen gránulos que están aislados de la membrana apical por la presencia de una destacada red terminal. El producto de secreción viscoso de las glándulas apocrinas es inodoro, pero, al ser metabolizado por las bacterias, presenta un olor característico. Las células mioepiteliales rodean la porción secretora de las glándulas sudoríparas apocrinas y ayudan a la salida del producto de secreción hacia el conducto de la glándula.

La glándula sudorípara apocrina se origina en el epitelio de los folículos pilosos como un brote epitelial que se desarrolla hasta formar la glándula. Su secreción está bajo la influencia de las hormonas y no comienza hasta la pubertad. La inervación depende de fibras posganglionares del sistema nervioso simpático. Debido a la similitud de localización e histológica y al hecho de que el olor es debido con más probabilidad al metabolismo bacteriano del ácido 3-metil-1-2 hexanoico (un ácido volátil similar a las feromonas), se especula que las glándulas sudoríparas apocrinas se desarrollaron a partir de las que secretan atrayentes sexuales en animales inferiores. Como nota de interés, las glándulas sudoríparas apocrinas en las mujeres sufren cambios cíclicos que parecen estar relacionados con el ciclo menstrual, de modo que las células secretoras y la luz aumentan de tamaño antes del período premenstrual y disminuyen durante la menstruación.

El nombre dado a estas glándulas sudoríparas especiales, glándulas apocrinas, implica que la secreción contiene una porción del citoplasma de la célula secretora. Aunque algunos investigadores han propuesto que estas células liberan su secreción por vía apocrina, la mayoría de ellos coinciden en que, a pesar de su nombre, las glándulas sudoríparas apocrinas en realidad son de tipo merocrino.

Correlaciones clínicas

El gen ***ABCC11*** es responsable de la formación de una proteína conocida como miembro 11 de la subfamilia C transportadora de casete de unión a ATP *(ATP-binding cassette transporter).* Este gen posee dos alelos, que difieren entre sí por un único nucléotido, en un caso guanina y en el otro adenina, dando lugar a la codificación de glicina o arginina. La herencia dominante es GG o GA, mientras que el genotipo recesivo es AA. El **genotipo AA** produce cerumen seco de oídos, un sudor prácticamente inodoro por las glándulas sudoríparas apocrinas y quizás una menor susceptibilidad al cáncer de mama. Se da una distribución demográfica particular de las personas con el alelo AA: un porcentaje importante de coreanos, mongoles, japoneses occidentales y chinos tienen ese alelo. En consecuencia, tienen cerumen seco de oídos y un sudor prácticamente inodoro desde sus glándulas sudoríparas apocrinas. Aparte del posible beneficio sobre el cáncer de mama, no parece haber otras ventajas ni efectos perjudiciales de la presencia del alelo AA en estas poblaciones.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas secretan una sustancia oleosa conocida como sebo, que mantiene la flexibilidad de la piel.

Las **glándulas sebáceas** se encuentran en la piel de todo el cuerpo, incluidas la dermis y la hipodermis, excepto en las palmas de las manos, las plantas de los pies y los lados de los pies por debajo de la línea del pelo. Estas glándulas son más abundantes en la cara, el cuero cabelludo y la frente. El producto secretor de las glándulas sebáceas, o **sebo,** es una mezcla oleosa y cerosa de colesterol, triglicéridos y restos de las secreciones celulares. Se cree que el sebo facilita el mantenimiento de una textura adecuada de la piel y de la flexibilidad del pelo. Además, el sebo posee propiedades antimicrobianas y ayuda a evitar la entrada o salida de fluidos acuosos por la piel.

De forma similar a las glándulas sudoríparas apocrinas, las glándulas sebáceas son apéndices de los folículos pilosos. Se abren al tercio superior del conducto folicular, donde descargan su producto de secreción para cubrir el tallo piloso y, finalmente, recubrir la superficie cutánea (v. fig. 14.14). En ciertas regiones del cuerpo, los conductos de las glándulas sebáceas no están asociados a folículos pilosos (es decir, labios, glande del pene, aréola del pezón, labios menores y superficie mucosa del prepucio) y se abren directamente a la superficie de la piel para vaciar su secreción. Estas glándulas están bajo la influencia de las hormonas sexuales y aumentan mucho su actividad después de la pubertad.

Las glándulas sebáceas son lobulares, con grupos de acinos que se abren a conductos cortos únicos. Cada acino está compuesto por pequeñas células basales localizadas periféricamente (que descansan sobre la lámina basal) que rodean células redondas más grandes, las cuales llenan el resto del acino (figs. 14.15 y 14.16). Las células basales tienen un núcleo esférico, RER y liso, glicógeno y gotitas de lípidos. Estas células se dividen para formar más células basales y células redondas más grandes. Las células más grandes tienen retículo endoplasmático liso abundante y el citoplasma lleno de gotitas de lípidos. La región central del acino está llena de células en diferentes fases de degeneración. Estas células tienen tinción pálida y solo presentan hebras de citoplasma, núcleos picnóticos con tinción intensa, ruptura del plasmalema y gotitas lipídicas coalescentes. La síntesis de lípidos continúa durante poco tiempo, seguida de necrosis de las células y finalmente de liberación de los lípidos y los restos celulares, que forman el producto de secreción (es decir, **secreción holocrina**). El producto de secreción se libera a un conducto revestido por epitelio plano estratificado que se continúa con el conducto folicular en el folículo piloso.

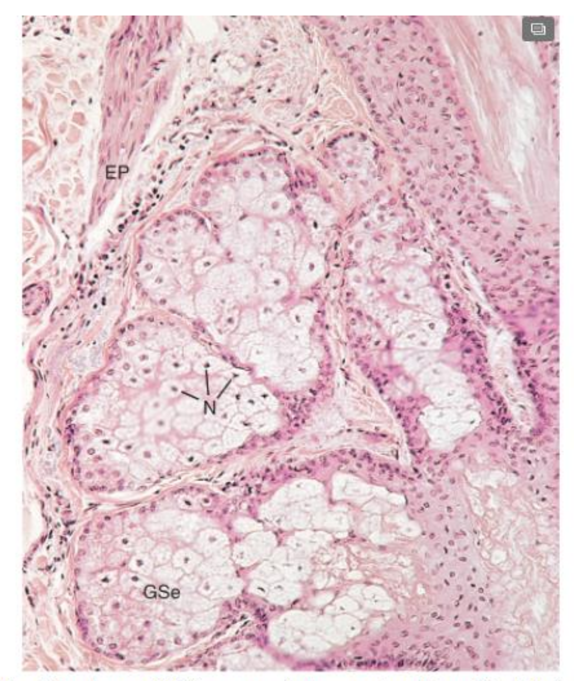


FIG. 14.15 Micrografía óptica de una glándula sebácea humana (GSe) en cuyas células se ven los núcleos (N) y del músculo erector del pelo (EP) (×132).

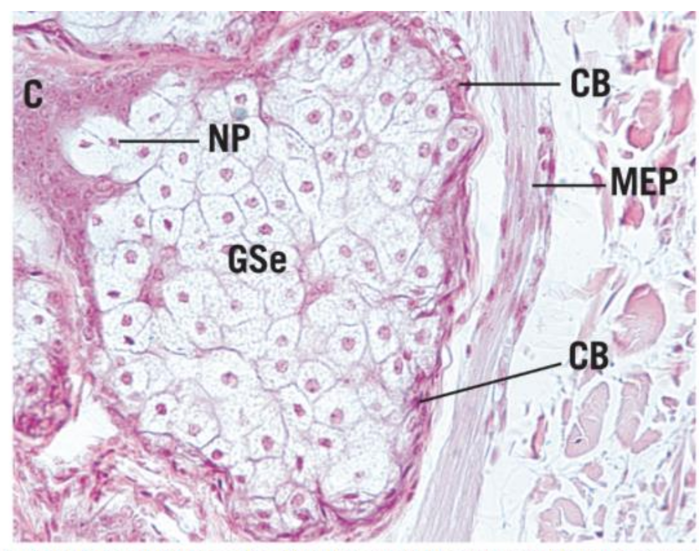


FIG. 14.16 Micrografía óptica a aumento medio de una glándula sebácea (GSe) que muestra los núcleos picnóticos (NP) de sus células en proceso de morir que se convierten en el sebo que se vacía en el conducto (C) de la glándula sebácea. Las células basales (CB) de la glándula tienen una función regeneradora, de modo que sufren actividad mitótica para formar células nuevas. Hay un músculo erector del pelo (MEP) adyacente a la glándula sebácea (×270).

Correlaciones clínicas

El **acné,** la enfermedad más frecuentemente vista por los dermatólogos, es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a las glándulas sebáceas y a los folículos pilosos. Una de las causas es la obstrucción resultante de la acumulación de sebo y restos queratínicos en los folículos pilosos. Las bacterias anaerobias cercanas a estas obstrucciones pueden contribuir al desarrollo del acné, aunque la función de las bacterias no está clara. Sin embargo, la eficacia del tratamiento antibiótico apoya la idea de la implicación bacteriana en su patogenia. La enfermedad es más grave en los hombres y a menudo se inicia entre los 9 y los 11 años, cuando las concentraciones crecientes de hormonas sexuales comienzan a estimular las glándulas sebáceas. El acné generalmente remite durante los 10 años posteriores, pero puede no resolverse hasta la cuarta década de la vida. En algunas personas, no comienza hasta la vida adulta.

Pelo

Los **pelos** son estructuras queratinizadas filamentosas que se proyectan desde la superficie epidérmica de la piel (v. fig. 14.1). El pelo crece en la mayor parte del cuerpo, excepto en la zona del bermellón de los labios, en las palmas y los lados de las manos, en las plantas y los lados de los pies, en el dorso de las falanges distales de los dedos de manos y pies, y en el glande del pene, glande del clítoris, labios menores y cara vestibular de los labios mayores.

En el cuerpo humano existen dos tipos de pelo. Los pelos que son blandos, finos, cortos y pálidos (p. ej., los que cubren los párpados) se llaman ***pelos vellosos;*** los pelos duros, grandes, gruesos, largos y oscuros (p. ej., los del cuero cabelludo y las cejas) se llaman ***pelos terminales.*** Además, en el feto está presente un pelo muy fino llamado ***lanugo.***

En los humanos, el número de pelos es esencialmente el mismo que en otros primates, pero la mayor parte del pelo humano es de tipo velloso, mientras que en el resto de primates predominan los pelos terminales. El pelo humano no proporciona aislamiento térmico como el de la piel de los animales. En cambio, en los humanos, el pelo interviene en la sensibilidad táctil, de modo que cualquier estímulo que deforme el pelo se traslada por el tallo a los nervios sensitivos que rodean el folículo piloso.

El crecimiento del pelo es óptimo alrededor de entre los 16 y los 46 años; después de los 50 el crecimiento empieza a disminuir. Durante el embarazo, su crecimiento es normal; después del parto, el ciclo de crecimiento del pelo disminuye, y aumenta temporalmente la pérdida de pelo.

Folículos pilosos

Los folículos pilosos se desarrollan en la epidermis e invaden la dermis y la hipodermis.

Los **folículos pilosos,** los órganos a partir de los que se desarrollan los pelos, se originan en invaginaciones de la epidermis que invaden la dermis, la hipodermis o ambas. Los folículos pilosos están rodeados por acumulaciones densas de tejido conjuntivo fibroso pertenecientes a la dermis. Una gruesa membrana basal, la **membrana vítrea,** separa la dermis del epitelio del folículo piloso. La terminación expandida del folículo piloso o **raíz del pelo** está incluida en la **papila dérmica,** y la concavidad se adapta a su forma. La raíz del pelo y la papila dérmica en conjunto se conocen como ***bulbo piloso.*** La papila dérmica contiene una rica red de capilares que aportan nutrientes y oxígeno a las células del folículo piloso. Además, la papila dérmica actúa como fuerza de inducción para controlar las actividades fisiológicas del folículo piloso (figs. 14.17 y 14.18).

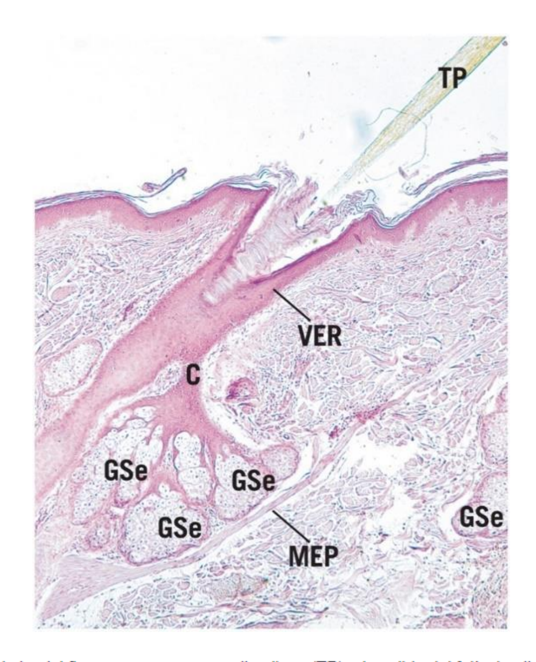


FIG. 14.17 Micrografía a muy bajo aumento de la piel fina que presenta un tallo piloso (TP) a la salida del folículo piloso; su vaina externa de la raíz (VER) está indicada. Obsérvese que el conducto (C) se la glándula sebácea (GSe) entra en el folículo piloso mientras está aún dentro de la capa reticular de la dermis. Un músculo erector del pelo (MEP) acompaña a la glándula y cuando se contraen las fibras del músculo liso, no solo elevan el tallo del pelo, sino que también ayudan a expulsar el sebo desde la glándula sebácea (×56).



FIG. 14.18 Micrografía óptica de la sección longitudinal de un folículo piloso con la raíz del pelo (RP) y la papila (P). La estructura oscura en la punta de la *flecha* corresponde a pigmento (×122).

La masa de células que componen la raíz del pelo se denomina ***matriz.*** La proliferación de estas células de la matriz **(células madre)** representa el crecimiento del pelo; por ello, son homólogas a las del estrato basal de la epidermis. Estas células madre están presentes incluso en individuos calvos, pero las células del folículo piloso producen prostaglandina D_2, que, actuando sobre receptores acoplados a proteína G, evita la entrada de las células madre en el ciclo celular para formar un nuevo folículo piloso. Las capas más externas del epitelio folicular forman la **vaina externa de la raíz,** que está compuesta de una capa única de células en el bulbo piloso y varias capas de células cerca de la superficie de la piel (figs. 14.19 a 14.21).



FIG. 14.19 Micrografía óptica de folículos pilosos en sección transversal (×132). Obsérvense la vaina externa de la raíz (E), la vaina interna de la raíz (I) y la corteza (C).

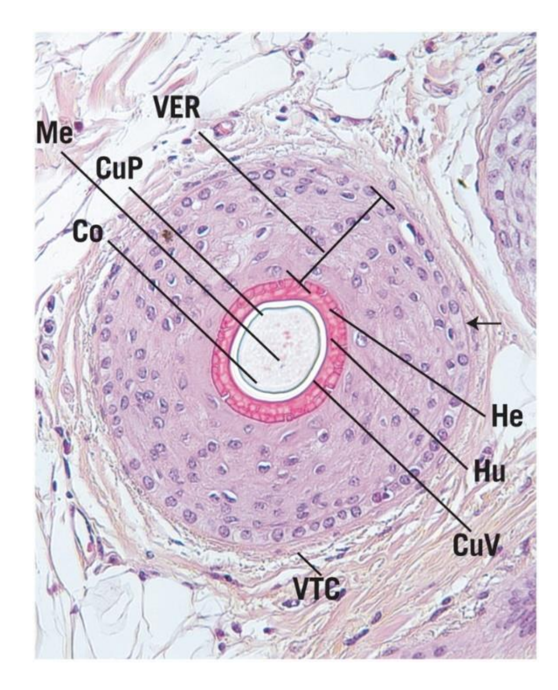


FIG. 14.20 Imagen a aumento medio de un corte transversal de un folículo piloso que muestra sus diversos componentes. Obsérvese la vaina de tejido conjuntivo (VTC) más externa que está separada de los componentes derivados del epitelio por la membrana vítrea, una membrana basal engrosada *(flecha).* La parte principal del folículo piloso a este nivel consta de la vaina externa de la raíz (VER) que se extiende desde la membrana basal hasta la vaina interna de la raíz. La vaina interna de la raíz, compuesta de tres capas, la capa de Henle (He), la capa de Huxley (Hu) y la cutícula de la vaina interna de la raíz (CuV), rodea la cutícula del pelo (CuP), la corteza (Co) y la médula (Me) (×270).

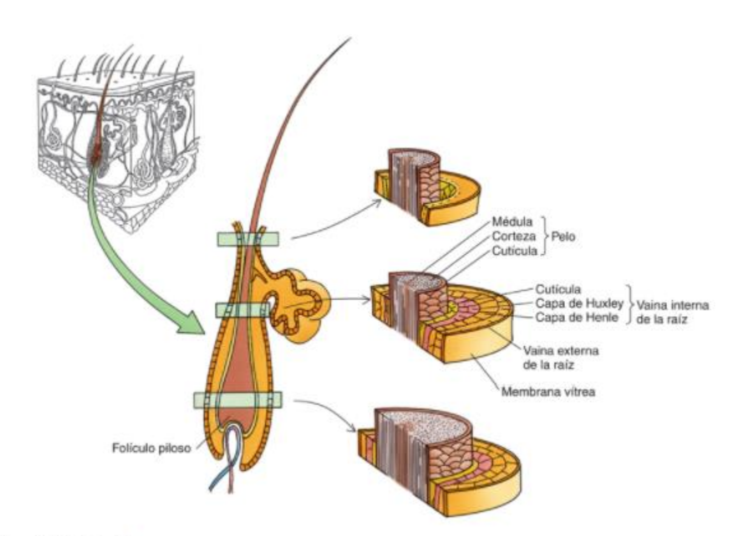


FIG. 14.21 Diagrama esquemático del folículo piloso.

La vaina externa de la raíz rodea varias capas de células derivadas de la epidermis, la **vaina interna de la raíz,** que consta de tres componentes: 1) una fila única externa de células cúbicas, la **capa de Henle,** que contacta con la capa más interna de células de la vaina externa de la raíz; 2) una o dos capas de células planas que forman la **capa de Huxley,** y 3) la **cutícula de la vaina interna de la raíz,** formada por la superposición de células planas cuyas terminaciones libres se proyectan hacia la base del folículo piloso. La vaina interna de la raíz termina donde se inserta el conducto de la glándula sebácea en el folículo piloso (v. fig. 14.21).

El tallo del pelo es el filamento largo y delgado que se extiende hasta y a través de la superficie de la epidermis (fig. 14.22). Consta de tres regiones: **médula, corteza** y **cutícula del pelo.** A medida que las células de la matriz proliferan y se diferencian en la raíz del pelo, se desplazan hacia la superficie de la piel y finalmente se desarrollan en el tallo del pelo (v. figs. 14.20 y 14.21). Las células del centro de la matriz son las más próximas a la papila dérmica subyacente y, por tanto, están más influenciadas por ella. Las células situadas más periféricas al centro de la matriz están progresivamente menos influenciadas por la papila dérmica. Las diferentes capas del folículo se desarrollan a partir de diferentes células de la matriz. Estas células de la matriz se originan a partir de un engrosamiento de la vaina externa de la raíz un poco por encima de la unión del músculo erector del pelo, conocida como **protuberancia folicular,** que alberga a un grupo de **células madre epidérmicas** de ciclo lento. Estas células madre migran en el interior de la vaina interna de la raíz hacia el bulbo del folículo piloso y se unen a células de la matriz del pelo. Otras células madre epidérmicas migran hacia la superficie para entrar en los lóbulos de la glándula sebácea, donde reponen la población de células basales. Estas células madre epidérmicas tienen la capacidad para reprogramarse a sí mismas y sustituir a las células de la epidermis, pero solamente si la piel ha experimentado un traumatismo importante.



FIG. 14.22 Micrografía electrónica de barrido del cuero cabelludo de un mono que muestra tres tallos pilosos y sus glándulas sebáceas rodeadas por el tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular de la dermis (×235). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998.)

Las diferentes capas del folículo se desarrollan a partir de células de la matriz diferenciadas del modo siguiente:

- Las *células centrales* de la matriz dan lugar a grandes células vacuoladas que forman el centro del tallo del pelo (la **médula**). Esta capa solo está presente en el pelo grueso.
- Las células *ligeramente periféricas* al centro de la matriz se convierten en la **corteza** del tallo del pelo.
- Las células *periféricas* de la matriz se transforman en la **cutícula** del pelo.
- Las células *más periféricas* de la matriz se desarrollan en células de los tres componentes de la **vaina interna de la raíz:** la cutícula de la vaina interna de la raíz, la capa de Huxley y la capa de Henle.

A medida que las células de la corteza se desplazan hacia la superficie, sintetizan abundantes **filamentos de queratina** y **gránulos de tricohialina** (similares a los gránulos de queratohialina de la epidermis). Estos gránulos se fusionan formando una sustancia amorfa en la que se incluyen los filamentos de queratina. Diseminados entre las células de la matriz próximas a la papila dérmica existen grandes **melanocitos** con largas prolongaciones dendríticas que transfieren los **melanosomas** a las células de la corteza. Los melanosomas permanecen en estas células, y aportan al pelo un color que depende de la cantidad de melanina presente. Con la edad, los melanocitos pierden gradualmente la capacidad de producir **tirosinasa,** que es esencial para la producción de melanina. Además, disminuye la producción de la enzima catalasa, lo que aumenta las concentraciones de peróxido de hidrógeno en estas células, que blanquea el pelo. En consecuencia, la reducción de la cantidad de estas dos enzimas hace que el pelo se vuelva gris.

Correlaciones clínicas

El color del pelo se vuelve gris, plata o blanco a medida que la persona envejece y se aprecia mejor en el pelo del cuero cabelludo. Sin embargo, este cambio de color suele afectar al vello del cuerpo, incluso al vello púbico. Hay algunos casos en los que solamente se vuelve blanco el vello púbico y puede suceder a una edad temprana. Si el pelo se vuelve quebradizo y se rompe con facilidad, lo que se conoce como *tiña blanca (piedra blanca),* puede deberse a una infección micótica por diferentes especies de *Trichosporon*, formando nódulos blandos que se recubren de vello que se vuelve blanco. Las personas afectadas por este cuadro son mujeres jóvenes que suelen vivir en climas templados de todo el mundo. La cura más común consiste en afeitar todo el vello o usar cremas antimicóticas, como una pomada de mercurio amoniacal. Si el problema persiste puede ser necesario usar medicación antimicótica oral para mitigar el cuadro.

Músculos erectores del pelo

Los músculos erectores del pelo son células musculares lisas que se extienden desde el tercio medio del folículo piloso hasta la capa papilar de la dermis.

Los **músculos erectores del pelo** se insertan en la vaina de tejido conjuntivo que rodea los folículos pilosos y en la capa papilar de la dermis (v. figs. 14.1, 14.16 y 14.17). Estos músculos lisos se insertan en el folículo piloso por encima de su parte media y en ángulo oblicuo. Las contracciones de estos músculos *reducen* la piel por encima de su inserción en la capa papilar de la dermis y la *elevan* alrededor del tallo piloso, lo que produce la llamada «piel de gallina». Se observa fácilmente cuando alguien tiene escalofríos o se asusta súbitamente.

Histofisiología del pelo

Aunque el pelo crece a una velocidad media aproximada de 1,3 cm/mes, su crecimiento no es continuo. El ciclo de crecimiento del pelo consta de tres fases sucesivas: 1) el período de crecimiento, **fase de anágeno;** 2) un breve período de involución, la **fase de catágeno,** y 3) la fase final de reposo, la **fase de telógeno,** en la que el pelo maduro envejecido se elimina (se cae o es arrancado al peinarlo o al lavarlo). Los pelos que se eliminan de esta forma se llaman ***pelos en maza,*** porque conservan la raíz con esta forma. Poco después, el folículo piloso forma un pelo nuevo y comienza de nuevo el ciclo de crecimiento.

La duración del ciclo del pelo varía en las diferentes zonas del cuerpo. Por ejemplo, la supervivencia de un pelo axilar es de apenas 4 meses, mientras que el pelo del cuero cabelludo puede permanecer en la fase de anágeno durante 7 años y en la fase de telógeno durante 4 meses.

Los folículos pilosos de ciertas regiones del cuerpo responden a las hormonas sexuales masculinas. Por esta razón, los hombres comienzan a desarrollar pelos terminales con pigmentación más oscura alrededor del mentón, las mejillas y el labio superior en la pubertad. Aunque las mujeres poseen el mismo número de folículos pilosos en estas regiones, estos pelos siguen siendo finos y pálidos, de tipo velloso. Sin embargo, en la pubertad comienzan a crecer pelos terminales gruesos y muy pigmentados en la región axilar y púbica en ambos sexos.

El proceso de queratinización en el pelo y en la piel, aunque en general es similar, difiere en algunos aspectos. Las capas celulares superficiales de la epidermis de la piel forman una **queratina blanda,** que consiste en filamentos de queratina incluidos en la tricohialina y la filagrina; las células queratinizadas se eliminan continuamente. En cambio, la queratinización del pelo no solo consta de filamentos de **queratina dura** incluidos en la tricohialina, pero no en la filagrina, sino que las células queratinizadas no se eliminan. En cambio, se acumulan y se comprimen y endurecen.

Las células que componen la cutícula del pelo y la cutícula de la vaina interna de la raíz se organizan de modo que se entrelazan oponiendo sus bordes libres, lo que dificulta la salida del tallo piloso de su folículo (fig. 14.23).



FIG. 14.23 Micrografía electrónica de barrido de un pelo del cuero cabelludo de un mono (×1.115). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1998.)

Uñas

Las uñas constituyen células epiteliales queratinizadas dispuestas en placas de queratina dura.

Las **uñas,** localizadas sobre la falange distal de cada dedo de la mano y el pie, están compuestas por placas de células epiteliales muy queratinizadas y compactadas que forman la **placa ungueal** situada sobre la epidermis, lo que se conoce como ***lecho ungueal*** (figs. 14.24 a 14.26). Las uñas se desarrollan a partir de células de la **matriz ungueal** que proliferan y se queratinizan. La matriz ungueal, una región de la **raíz ungueal,** está localizada por debajo del **pliegue ungueal proximal.** El estrato córneo del pliegue ungueal proximal forma el **eponiquio (cutícula),** que se extiende desde el extremo proximal de la uña unos 0,5 a 1 mm. Lateralmente, la uña se curva hacia abajo y forma los **pliegues ungueales laterales,** que crean los **surcos ungueales laterales.** La epidermis continúa por debajo de la placa ungueal en forma de **lecho ungueal,** y la placa ungueal ocupa la posición (y la función) del estrato córneo.

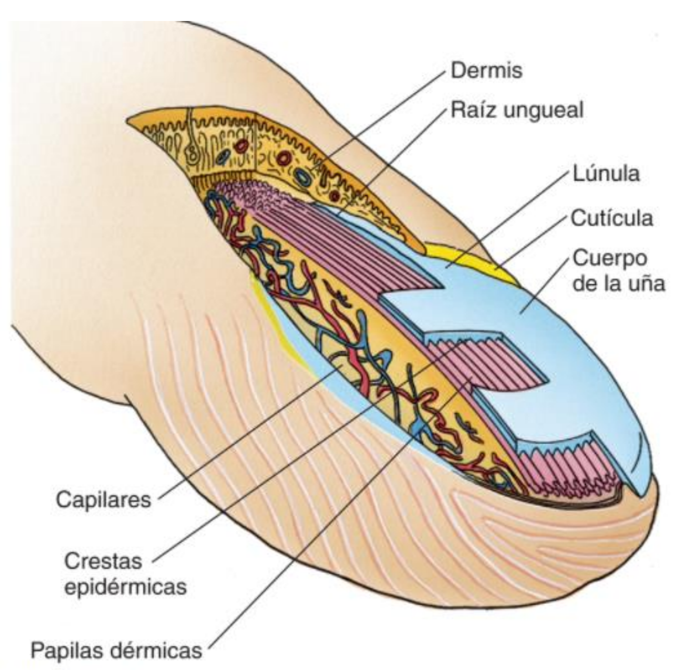


FIG. 14.24 Diagrama de la estructura de la uña del pulgar.

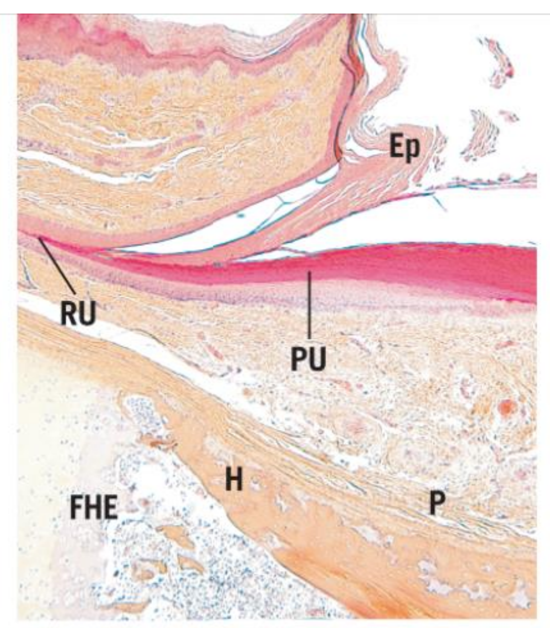


FIG. 14.25 Micrografía a muy bajo aumento de la raíz ungueal (RU), la placa ungueal (PU) y el eponiquio (Ep) que muestra también la formación de hueso endocondral (FHE) de la falange distal con su collar de hueso subperióstico (H) y su periostio (P). La zona de color rosa pálido inmediatamente por debajo de la zona roja profunda de la placa ungueal es el lecho ungueal (×14).

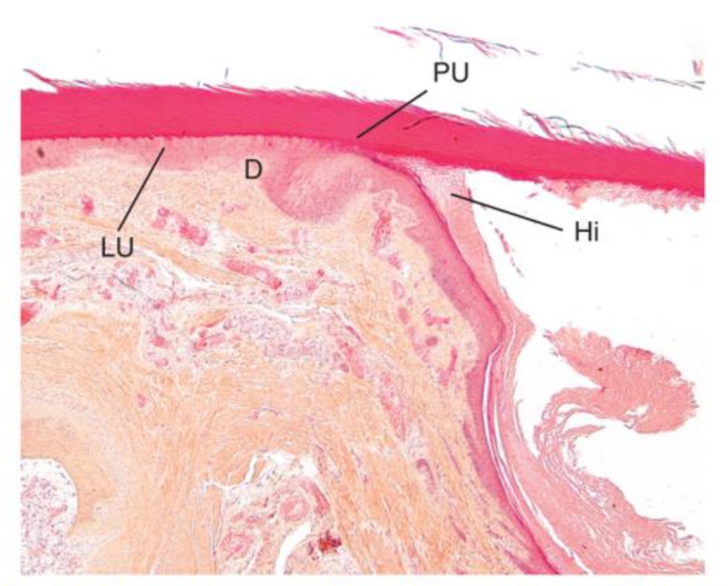


FIG. 14.26 Sección longitudinal a través de una uña de un dedo de la mano. Obsérvense la dermis (D), el hiponiquio (Hi), el lecho ungueal (LU) y la placa ungueal (PU), cuya continuación en y después del hiponiquio es la uña (×14).

En el extremo proximal de la uña se observa la **lúnula,** la semiluna blanca. El extremo distal de la placa ungueal no se inserta en el lecho ungueal, el cual se continúa con la piel de la punta del dedo. Cerca de esta unión existe una acumulación de estrato córneo llamada ***hiponiquio.*** Las uñas de los dedos de las manos crecen continuamente a una velocidad de unos 0,5 mm/semana; las uñas de los pies crecen algo más lentamente. La translucidez de las uñas de las manos proporciona información inmediata sobre la salud de un individuo; el tono rosado indica una irrigación sanguínea bien oxigenada.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 14.27 a 14.30.

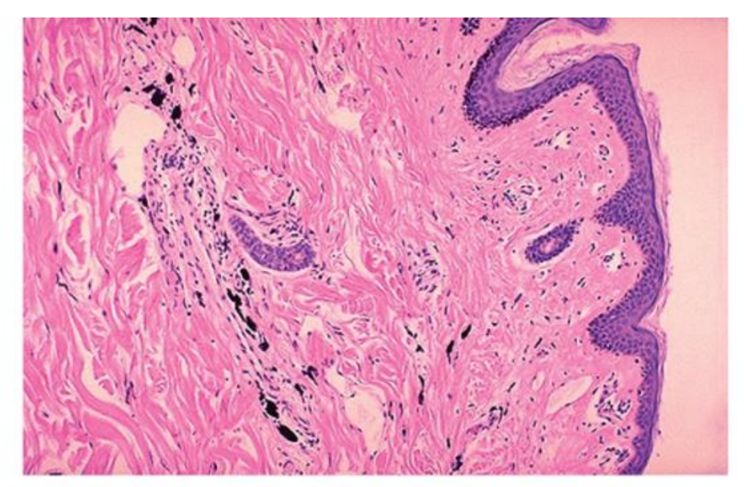


FIG. 14.27 Micrografía de la superficie lateral de una mano con un tatuaje. Obsérvese la presencia de pigmentos del tatuaje en la dermis. Puesto que el pigmento se deposita bastante profundamente en la dermis, es muy difícil eliminarlo con posterioridad. Además, al mismo tiempo pueden introducirse infecciones, a menos que el tatuaje se realice en condiciones higiénicas óptimas. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:5.)

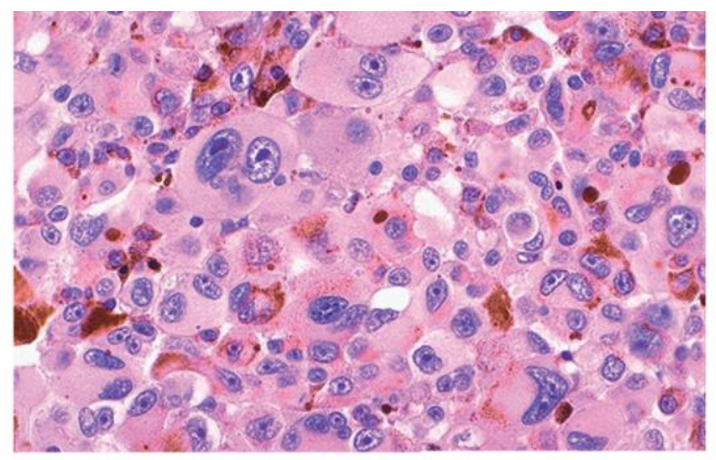


FIG. 14.28 Micrografía de un melanoma maligno. Obsérvense las grandes células poligonales con núcleos pleomorfos y nucléolos claramente evidentes. La cantidad de pigmento en las células del melanoma no es constante, y esta variabilidad en la formación de pigmento permite la diferenciación del melanoma de un nevo benigno. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:406.)

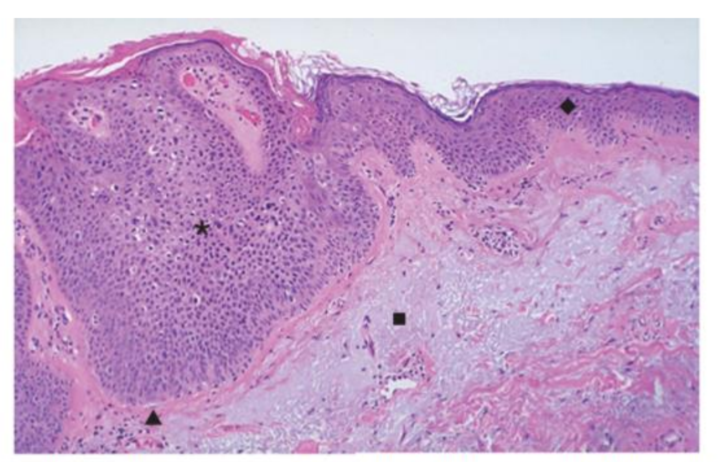


FIG. 14.29 Micrografía de un carcinoma de células planas (escamosas) *in situ*. La razón del término *in situ* es que la lesión no atraviesa la membrana basal *(triángulo)*. El lado derecho de la micrografía muestra la piel normal sana *(rombo)*, mientras que la epidermis cancerosa es muy gruesa *(asterisco)*. Obsérvese la dermis lesionada por rayos ultravioleta, donde las fibras de colágeno son pálidas, lo que se denomina *elastosis solar*. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:412.)

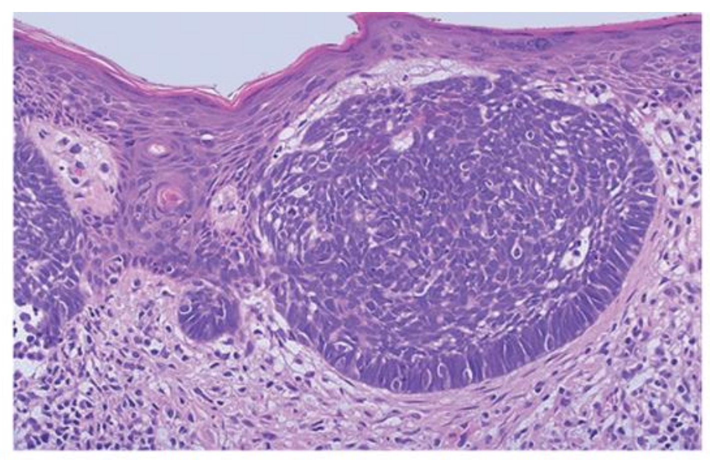


FIG. 14.30 Micrografía de un carcinoma de células basales. Las células malignas de color azul oscuro tienen una forma más o menos elíptica con muy poco citoplasma. La mayoría de las células se parecen a las del estrato basal de la epidermis normal. Las células tumorales están agrupadas en islotes o penínsulas que infiltran la dermis y están rodeadas por un estroma fibroso que presenta grados variables de células inflamatorias. Los pacientes que han estado expuestos crónicamente al sol y aquellos inmunodeprimidos con xerodermia pigmentaria desarrollan con frecuencia carcinoma de células basales. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:413.)

Instrucciones del laboratorio de histología: integumento

Piel gruesa

A bajo aumento, la piel gruesa revela la epidermis y la dermis interdigitadas formando crestas epidérmicas y dérmicas, respectivamente. La gruesa capa del estrato córneo muestra que su capa más superficial está en el proceso de descamación. La abundante vascularización de la dermis es claramente evidente (v. fig. 14.2, E, D, CE, CD, VS). A gran aumento se aprecia la capa única de células del estrato basal separada de la dermis por una membrana basal. El estrato espinoso está compuesto de una capa gruesa de células que forma puentes intercelulares entre sí (v. fig. 14.3, EB, EE).

Piel fina

A bajo aumento, la epidermis de la piel fina es mucho más delgada que la de la piel gruesa y la interfase entre la epidermis y la capa papilar de la dermis no muestra tantas circunvoluciones como la de la piel gruesa. La capa reticular de la dermis es considerablemente más gruesa que la capa papilar. Obsérvese la presencia de folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas ecrinas en la capa reticular de la dermis (v. fig. 14.5, Ep, CP, De, CR, FP, GSe, GSu). A aumento medio se identifican más fácilmente las tres capas de la epidermis, el estrato basal, el estrato espinoso y el estrato córneo, cuya capa más superficial está descamándose. Las fibras de colágeno de la capa reticular son más gruesas que las de la capa papilar y los núcleos de los fibroblastos son más oscuros y densos en la capa reticular. Aparece seccionado longitudinalmente un folículo piloso que asciende por la dermis y se encuentra con la epidermis (v. fig. 14.6, Ep, EB, EE, EC, *flecha*, FC, CR, CP, F, FP). A gran aumento se distinguen bien las tres capas de la epidermis, el estrato basal, el estrato espinoso y el estrato córneo, con sus capas más superficiales descamándose. Las crestas epiteliales crean interdigitaciones con las cretas dérmicas formadas por la capa papilar de la dermis, sumamente vascularizada (v. fig. 14.7, EB, EE, CE, Sq, recuadro, CP, VS).

Corpúsculo de Meissner

La piel de la yema del dedo muestra a gran aumento la presencia de un corpúsculo de Meissner, cuyo aspecto oval o en forma de pera está compuesto de tres o cuatro terminaciones nerviosas y sus células de Schwann asociadas, todo ello rodeado de elementos de tejido conjuntivo de la cresta dérmica y flanqueados por crestas epidérmicas. Se distinguen bien las cinco capas de la epidermis de la piel gruesa, el estrato basal, el estrato espinoso, el estrato granuloso, el estrato lúcido y el inicio de la capa del estrato córneo (v. fig. 14.10, CM, PD, CE, EB, EE, EG, EL, EC).

Glándula sudorípara ecrina

A bajo aumento la glándula sudorípara ecrina muestra lo estrechamente enrolladas que están las glándulas sudoríparas, La porción secretora de la glándula está compuesta de un epitelio cúbico simple con su luz estrecha. La porción del conducto de la glándula está compuesta de un epitelio cúbico estratificado que consta de dos capas de células. La porción del conducto se tiñe más oscura que la porción secundaria porque sus células son más cortas y tienen núcleos más pequeños y densos (v. fig. 14.11, S, C). A aumento medio se evidencian las diferencias entre el conducto y la porción secretora de la glándula sudorípara ecrina. Los núcleos de los fibroblastos de la dermis, así como el tejido adiposo que flanquea la glándula sudorípara es fácil de ver (v. fig. 14.12, C, SA, *flechas*, De, A). A gran aumento es muy evidente la rica vascularización de la glándula sudorípara ecrina. Se aprecia claramente el epitelio cúbico simple que constituye la porción secretora, así como el epitelio cúbico estratificado de la porción del conducto, y los núcleos de las células mioepiteliales del componente secretor (v. fig. 14.13, VS, SA, C, *flechas*).

Glándula sebácea

Los lóbulos de una glándula sebácea se abren a un único conducto que vacía en la luz de un folículo piloso. Los núcleos de las células de la glándula sebácea varían de «sanos» a picnóticos, lo que indica el estado de la célula. Los músculos erectores de los pelos son capaces de presionar el sebo hacia el conducto mediante una contracción mantenida (v. fig. 14.15, GSe, N, AP). A aumento medio, en el lóbulo de la glándula sebácea se aprecian las células basales que sufren mitosis para añadirse al número de células formadoras de sebo. Los núcleos de las nuevas células cambian desde un aspecto normal sano a picnóticos a medida que la acumulación de sebo destruye la célula, que se convierte en el producto de secreción de su glándula holocrina. Los músculos erectores de los pelos están siempre íntimamente asociados a las glándulas sebáceas, empujando el sebo hacia el conducto de la glándula y, desde allí, hacia la luz del folículo piloso (v. fig. 14.16, GSe, CB, NP, C, MEP).

Pelo

A muy bajo aumento de la piel fina se evidencian el tallo del pelo, la vaina externa de la raíz del folículo piloso, su glándula sebácea y su conducto asociados, así como el músculo erector del pelo (v. fig. 14.17, TP, VER, GSe, C, MEP). A bajo aumento de la raíz del pelo se identifican fácilmente la papila dérmica y los melanocitos que contienen melanina (v. fig. 14.18, RP, P, *flecha*). Un corte transversal a bajo aumento de un folículo piloso del cuero cabelludo demuestra la vaina externa de la raíz gruesa y la vaina interna de la raíz más estrecha y colorida, así como la corteza situada en el centro (v. fig. 14.19, E, I, C). Un corte transversal de un folículo piloso a aumento medio permite identificar todas las capas. La vaina de tejido conjuntivo más externa procede de la dermis y se separa de la vaina externa de la raíz por una membrana basal engrosada, conocida como membrana vidriosa. La vaina externa de la raíz varía de grosor, siendo solo una capa única gruesa en el bulbo piloso hasta varias capas de células de grosor inmediatamente por debajo del punto donde el conducto de la glándula sebácea se une a su folículo piloso. La vaina externa de la raíz rodea la vaina interna de la raíz, que está compuesta de tres capas: la capa de Henle, que contacta con la vaina externa de la raíz; la capa de Huxley más profunda, y la cutícula más profunda de la vaina interna de la raíz. La porción central del folículo piloso es el tallo del pelo, compuesto de tres capas: la cutícula del pelo, la corteza y la médula. La médula solamente está presente en el pelo grueso (v. fig. 14.20, VTC, VER, *flecha*, He, Hu, CuV, CuP, Co, Me).

Uña

A muy bajo aumento, la porción proximal de la uña revela el eponiquio (cutícula), así como la raíz ungueal y su crecimiento hacia fuera, la placa ungueal, que descansa sobre una estructura epidérmica conocida como lecho ungueal. Más profundamente está la dermis del dedo, de cuya región más profunda emerge el periostio de la falange distal. En un individuo joven, la formación de hueso endocondral alarga el dedo (v. fig. 14.25, Ep, RU, PU, P, B, FHE). Una micrografía a muy bajo aumento de la porción distal de la uña muestra el hiponiquio, localizado donde la región distal de la placa ungueal ya no apoya sobre el lecho ungueal. En dicho punto, el lecho ungueal continúa con la epidermis debajo del borde libre de la placa ungueal y recubre la dermis (v. fig. 14.26, Hi, LU, D).

Preguntas de revisión

1. ¿Cuál de los siguientes puntos es correcto acerca de las pecas?

   a. son manchas hiperpigmentadas de la piel.
   b. se deben al aumento del número de melanocitos en la dermis
   c. se deben al aumento del número de melanocitos en la epidermis
   d. desaparecen durante el verano
   e. se oscurecen durante el invierno

2. Un paciente de 45 años acude a su dermatólogo con un cuadro cutáneo. El paciente fue mordido en la pierna por un perro y después desarrolló una zona enrojecida, dolorosa, caliente y tumefacta en la zona de la mordedura. El médico sospecha:

   a. un forúnculo
   b. impétigo
   c. rosácea
   d. un quiste sebáceo
   e. celulitis

3. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es correcta con respecto a la piel?

   a. los melanocitos poseen tirosinasa, una sustancia localizada en los endosomas
   b. las células de Merkel son mecanorreceptores
   c. las células de Langerhans derivan de la médula ósea
   d. las células del estrato granuloso poseen queratohialina
   e. las células del estrato espinoso poseen gránulos de revestimiento de la membrana

4. Las glándulas sebáceas se clasifican en:

   a. glándulas apocrinas
   b. glándulas compuestas
   c. glándulas holocrinas
   d. glándulas tubulares simples en espiral
   e. glándulas mixtas

5. Un estudiante de medicina que estaba practicando *softball* corrió tras la pelota en un prado lleno de hiedra venenosa. Su piel entró en contacto con dicha planta. ¿Cuál de los siguientes procesos celulares condiciona que el antígeno de la planta inicie una respuesta inmunitaria de la piel?

a. linfocito T colaborador
b. linfocito T citotóxico
c. célula plasmática
d. célula de Langerhans
e. linfocito Treg

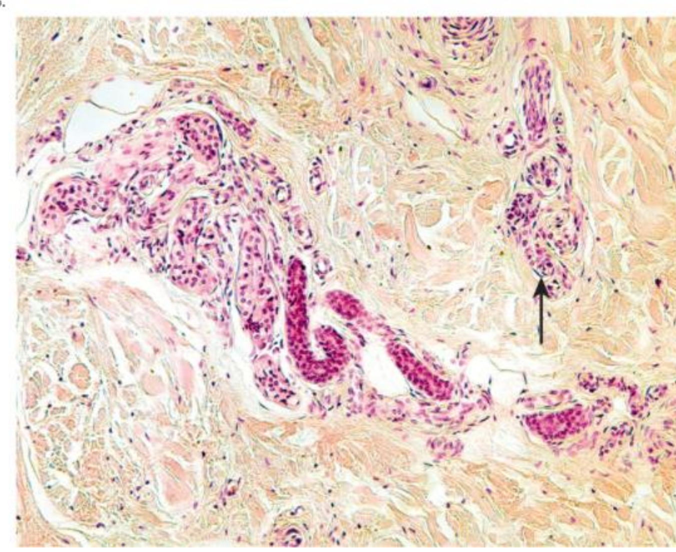
6. Un niño afroamericano acude al dermatólogo con sus padres, que están preocupados por la falta de pigmentación en algunas regiones de su cuerpo. El dermatólogo debe sospechar:

a. albinismo
b. tiña versicolor
c. vitíligo
d. carcinoma de células escamosas
e. melanoma

7. Un paciente sano de 30 años acude a su médico de atención primaria con una zona costrosa, rojiza y descamada en la frente que no parece curar. El médico concluye que la región ha aumentado de tamaño. Debería sospechar:

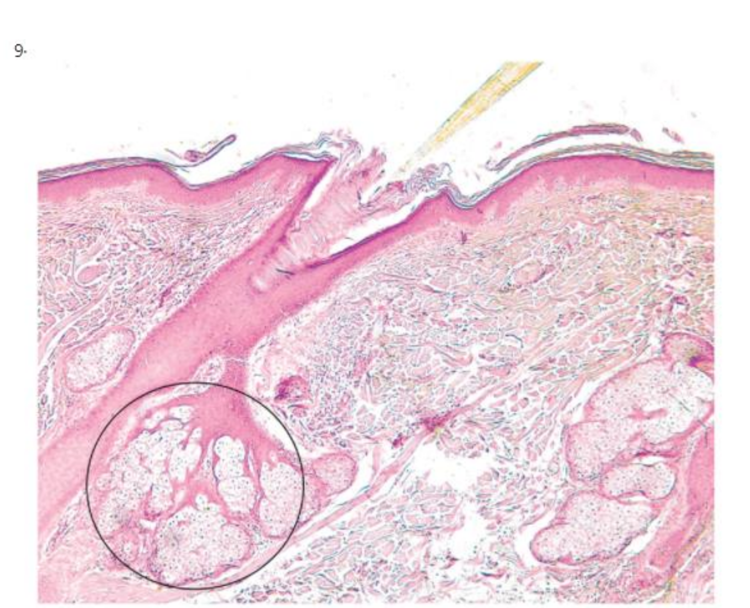
a. una quemadura solar
b. rosácea
c. melanoma
d. carcinoma de células escamosas
e. sarcoma de Kaposi

8. 



La estructura en la punta de la flecha:
a. es un mecanorreceptor
b. fabrica sebo
c. fabrica una secreción mucosa
d. fabrica sudor
e. es un conducto de una glándula sudorípara

9.



La estructura rodeada por un círculo:

a. es un mecanorreceptor
b. fabrica sebo
c. fabrica una secreción mucosa
d. fabrica sudor
e. es un conducto de una glándula sudorípara

10. ¿En cuál de las siguientes capas de la epidermis se localizan los melanocitos?

a. estrato córneo
b. estrato lúcido
c. estrato granuloso
d. estrato espinoso
e. estrato basal

Respuestas

1. A. Las pecas son zonas hiperpigmentadas que se localizan en regiones de la piel expuestas al sol, especialmente en individuos de tez clara, que se queman con facilidad. Las pecas son el resultado de un exceso de producción de melanina y no de la presencia de más melanocitos. Desaparecen durante el invierno y se oscurecen durante el verano por la exposición a la luz ultravioleta.
2. E. El médico debe sospechar celulitis, un cuadro frecuente después de la mordedura de un animal, causada normalmente por una infección estafilocócica o estreptocócica. Los forúnculos suelen formarse alrededor de los folículos pilosos y contienen pus o un exudado sanguinolento. El impétigo suele darse en niños que presentan ampollas llenas de pus. La rosácea suele aparecer en la cara y se manifiesta en forma de áreas rojizas que muestran con frecuencia la presencia de espinillas pequeñas. Los quistes sebáceos son quistes que contienen queratina y sebo, localizados normalmente en la cara, la cabeza y la espalda.
3. A. Los melanocitos poseen tirosinasa, pero la enzima se localiza en los melanosomas, no en los endosomas. El resto de las afirmaciones son correctas.
4. C. Las glándulas sebáceas se clasifican como glándulas holocrinas, ya que sus células mueren y se convierten en la secreción. Las glándulas apocrinas se clasifican como tales porque una parte de su citoplasma se convierte en parte de la secreción. Los conductos de las glándulas compuestas se ramifican, mientras que los conductos de las glándulas sebáceas no se ramifican. Las glándulas tubulares simples en espiral tienen una forma en sacacorchos, como las glándulas sudoríparas. Las glándulas mixtas producen una secreción que contiene componentes seroso y mucoso.
5. D. Las células de Langerhans son células que presentan antígenos y que derivan de precursores de los monocitos en la médula ósea y migran hacia el estrato espinoso de la epidermis. Las células de Langerhans captan y procesan los antígenos y migran hacia el ganglio linfático más cercano para presentar su complejo MHC II-epítopo a los linfocitos T para iniciar una respuesta inmunitaria frente al antígeno. Los linfocitos T colaboradores, los linfocitos T citotóxicos, las células plasmáticas y los linfocitos Treg no residen en la epidermis.
6. C. El vitíligo es un cuadro en el que regiones de la piel pierden sus melanocitos y aparecen como blanquecinas y lisas. Este cuadro es más evidente en individuos con una pigmentación oscura. El albinismo es la falta de pigmento en todo el cuerpo y el iris. La tiña versicolor es una infección micótica que se parece al vitíligo, pero la región afectada aparece a menudo más oscura que la piel circundante. El carcinoma de células escamosas aparece como una zona descamada, con ulceraciones frecuentes. El melanoma suele presentarse en personas de piel clara y guarda relación con una exposición excesiva a la luz solar.

7. D. El carcinoma de células escamosas se origina en regiones de la piel que suelen estar expuestas al sol. Puede propagarse a otras regiones del cuerpo y puede llegar a ser mortal, aunque habitualmente procedimientos quirúrgicos menores curarán al paciente. Las quemaduras solares se evidencian por una coloración rojiza y, dependiendo de la intensidad de la quemadura solar, un dolor intenso y la aparición de ampollas. La rosácea suele aparecer en la cara y se manifiesta con áreas rojas que muestran a menudo espinillas pequeñas. El melanoma suele desarrollarse a partir de lunares preexistentes y se caracteriza por pigmentación. Los melanomas metastatizan con frecuencia y la muerte sobreviene en cuestión de meses o en la mayoría de los casos al cabo de unos pocos años. El sarcoma de Kaposi es un carcinoma que se origina en el aporte vascular de la dermis. Es una enfermedad de personas mayores de ascendencia mediterránea o en pacientes más jóvenes inmunodeprimidos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
8. D. La estructura en la punta de la flecha es la porción secretora de una glándula sudorípara ecrina y fabrica sudor; está compuesta de un epitelio cúbico simple. El conducto de la glándula sudorípara está a la derecha de la flecha y se evidencia como una estructura con una tinción más oscura compuesta de epitelio cúbico estratificado (dos capas de células cúbicas).
9. B. La estructura localizada dentro del círculo es una parte de una glándula sebácea que fabrica sebo. Las glándulas sebáceas se clasifican como glándulas holocrinas, ya que las células secretoras acumulan sebo y mueren para convertirse en parte de la secreción.
10. E. Los melanocitos, derivados de células de la cresta neural, se localizan en el estrato basal (estrato germinativo). En ocasiones, también pueden estar presentes en la interfase dermis-epidermis. Los procesos de los melanocitos se extienden hasta el estrato espinoso, pero los cuerpos celulares de los melanocitos no penetran en la capa espinosa.

15: Aparato respiratorio

Los pulmones y las vías respiratorias que llegan hasta el exterior constituyen el **aparato respiratorio,** cuyos papeles son proporcionar oxígeno (O_2) a las células y eliminar el dióxido de carbono (CO_2) desde ellas. Para cumplir esta tarea deben darse los siguientes cuatro sucesos, conocidos conjuntamente como *respiración:*

- El aire tiene que moverse hacia y desde los pulmones (**respiración** o **ventilación**).
- El O_2 del aire inspirado tiene que intercambiarse por CO_2 en la sangre **(respiración externa).**
- El O_2 y el CO_2 tienen que transportarse hasta y desde las células **(transporte de gases).**
- El CO_2 tiene que intercambiarse por O_2 en la proximidad de las células **(respiración interna).**

Solamente la ventilación y la respiración externa se producen dentro de los confines del aparato respiratorio; el transporte de gases lo realiza el sistema circulatorio y la respiración interna tiene lugar en las células de todo el cuerpo.

El aparato respiratorio se subdivide en dos componentes principales: la porción conductora y la porción respiratoria. La **porción conductora** lleva el aire desde el ambiente externo hasta los pulmones. Por lo tanto, se localiza dentro y externamente a los pulmones. La **porción respiratoria** actúa en el intercambio de oxígeno por dióxido de carbono (respiración externa) y se localiza estrictamente dentro de los pulmones. Las características de estas dos porciones se presentan en la tabla 15.1.

Tabla 15.1

Características del aparato respiratorio

División	**Región**	**Apoyo**	**Glándulas**	**Epitelio**	**Tipos celulares**	**Otras características**
Conductos extrapulmonares	Vestíbulo nasal	Cartílago hialino	Glándulas sebáceas y sudoríparas	Queratinizado plano estratificado	Epidérmicas	Vibrisas
	Cavidad nasal: respiratoria	Cartílago hialino y hueso	Glándulas seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas y DNES	Tejido de tipo eréctil
	Cavidad nasal: olfatoria	Hueso	Glándulas de Bowman (serosas)	Olfatorio	Olfatorias, sustentaculares y basales	Vesícula olfatoria
Conductos extrapulmonares	Nasofaringe	Músculo esquelético	Glándulas seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas y DNES	Amígdalas faríngeas y trompas de Eustaquio
	Laringe	Cartílagos hialino y elástico	Glándulas mucosas y seromucosas	Respiratorio y plano estratificado no queratinizado	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas y DNES	Epiglotis, cuerdas vocales y pliegues vestibulares
	Tráquea y bronquios primarios	Cartílago hialino y tejido conjuntivo denso, irregular y colagenoso	Glándulas mucosas y seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas y DNES	Anillos en C y músculo traqueal (músculo liso) en adventicia
Conductos intrapulmonares	Bronquios secundarios (intrapulmonares)	Cartílago hialino y músculo liso	Glándulas seromucosas	Respiratorio	Basales, caliciformes, ciliadas, en cepillo, serosas y DNES	Placas de cartílago hialino y dos bandas de músculo liso en disposición helicoidal
	Bronquiolos (primarios)	Músculo liso	Sin glándulas	De cilíndrico simple a cúbico simple	Células ciliadas y células exocrinas bronquiolares (y células caliciformes ocasionales en bronquiolos más grandes)	Menos de 1 mm de diámetro; conducen el aire a los lóbulos; dos bandas de músculo liso en disposición helicoidal
	Bronquiolos terminales	Músculo liso	Sin glándulas	Cúbico simple	Algunas células ciliadas y muchas células club (sin células caliciformes)	Menos de 0,5 mm de diámetro; conducen el aire a los acinos pulmonares; algo de músculo liso
Respiratorio	Bronquiolos respiratorios	Algo de músculo liso y fibras de colágeno	Sin glándulas	Cúbico simple y plano simple muy atenuado	Algunas células cúbicas ciliadas, células club y neumocitos de tipos I y II	Alveolos en sus paredes; los alveolos tienen esfínteres de músculo liso en sus aberturas
	Conductos alveolares	Fibras de colágeno de tipo III (reticulares) y esfínteres de músculo liso de los alveolos	Sin glándulas	Plano simple muy atenuado	Neumocitos de tipos I y II de los alveolos	Sin paredes propias, solo una secuencia lineal de alveolos

	Sacos alveolares	Fibras de colágeno de tipo III y elásticas	Sin glándulas	Plano simple muy atenuado	Neumocitos de tipos I y II	Grupos de alveolos
	Alveolos	Fibras de colágeno de tipo III y elásticas	Sin glándulas	Plano simple muy atenuado	Neumocitos de tipos I y II	200 µm de diámetro; tienen macrófagos alveolares

DNES, sistema neuroendocrino difuso.

Porción conductora del aparato respiratorio

La porción conductora del aparato respiratorio transporta el aire hacia y desde la porción respiratoria del aparato respiratorio.

La **porción conductora** del aparato respiratorio, presentada ordenadamente desde el exterior hasta el interior del pulmón, está compuesta por la cavidad nasal, la boca, la nasofaringe, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios primarios, los bronquios secundarios (bronquios lobulares), los bronquios terciarios (bronquios segmentarios), los bronquiolos y los bronquiolos terminales. Estas estructuras no solo transportan el aire inspirado, sino que también lo filtran, humedecen y calientan antes de que alcance la porción respiratoria de los pulmones.

Una combinación de elementos óseos, cartilaginosos y fibrosos es la responsable de mantener abierta la porción conductora de las vías respiratorias. A medida que el aire progresa a lo largo de la vía respiratoria durante la inspiración, se encuentra con un sistema ramificado de túbulos. Aunque el diámetro luminal de cada túbulo consiguiente continúa reduciéndose, el diámetro transversal total de las diversas ramas aumenta en cada nivel de ramificación. Debido a ello, la velocidad del flujo de aire para un volumen dado de aire inhalado disminuye a medida que el aire avanza hacia la porción respiratoria.

Cavidad nasal

La **cavidad nasal** se divide en las mitades derecha e izquierda gracias al **tabique nasal** cartilaginoso y óseo (figs. 15.1 y 15.2). Cada mitad de la cavidad nasal está limitada en la zona externa por una pared ósea y un **ala** cartilaginosa nasal; se comunica con el exterior, a nivel anterior, a través de la **narina** (orificio nasal), y con la nasofaringe, por medio de la **coana.** Proyectándose desde la pared ósea externa hay tres delicadas conchas óseas en forma de espiral situadas unas encima de las otras: los **cornetes nasales** superior, medio e inferior.

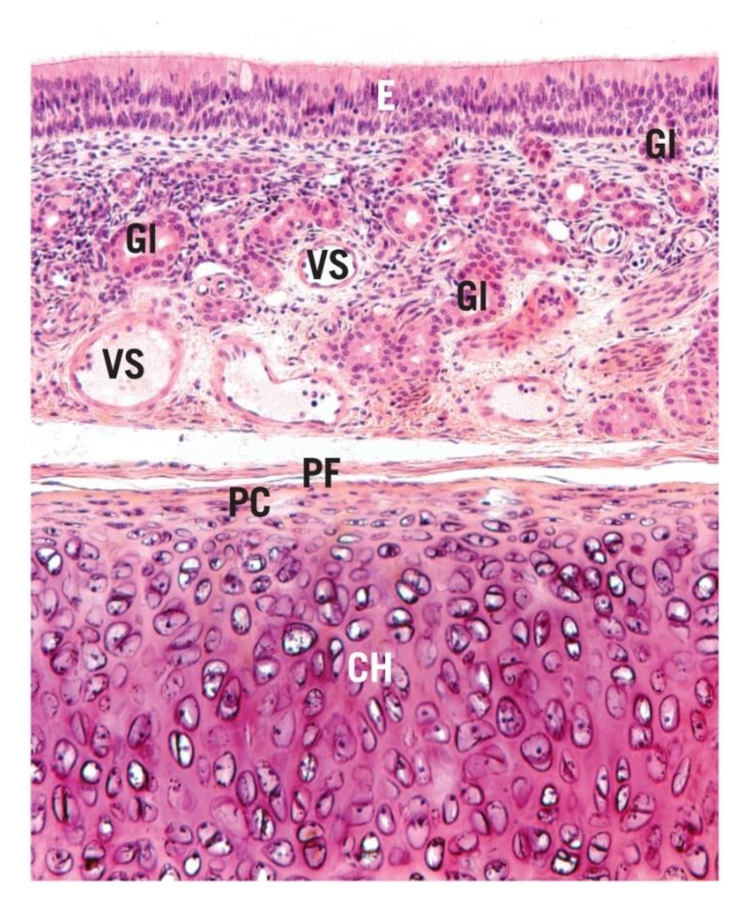


FIG. 15.1 Micrografía a bajo aumento de la porción cartilaginosa del tabique nasal. Obsérvense el cartílago hialino (CH) con el pericondrio celular (PC) y fibroso (PF), y la rica vascularización sanguínea (VS) y las glándulas seromucosas (Gl) de la lámina propia cuyos productos atraviesan el epitelio (E) cilíndrico ciliado pseudoestratificado que reviste la cavidad nasal (×132).

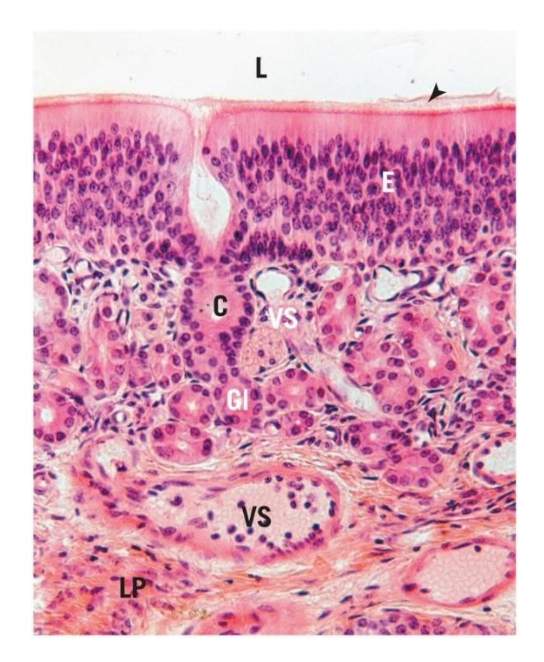


FIG. 15.2 Micrografía a aumento medio del tabique nasal que resalta la vascularización sanguínea (VS) de la lámina propia (LP). Obsérvese que el conducto (C) de una glándula seromucosa (Gl) atraviesa el epitelio (E) cilíndrico pseudoestratificado ciliado que reviste la cavidad nasal (L). Los cilios *(punta de flecha)* de las células epiteliales cilíndricas están bien delineados (×270).

Porción anterior de la cavidad nasal (vestíbulo)

La porción anterior de la cavidad nasal, próxima a las narinas, está dilatada y se conoce como ***vestíbulo.*** Esta región está recubierta de piel fina y tiene las **vibrisas** (pelos cortos y rígidos que impiden que las grandes partículas de polvo entren en la cavidad nasal). La dermis del vestíbulo, que alberga numerosas glándulas sebáceas y sudoríparas, está anclada mediante numerosos haces de fibras de colágeno de tipo I al pericondrio de segmentos de cartílago hialino que forman el esqueleto de apoyo del ala.

Correlaciones clínicas

1. La hemorragia nasal suele tener lugar en la zona **de Kiesselbach,** la región anteroinferior del tabique nasal, que es el lugar de anastomosis del aporte arterial de la mucosa nasal. La hemorragia puede detenerse aplicando presión sobre la región o taponando la cavidad nasal con algodón.
2. Las personas que abusan de drogas inhaladas por vía intranasal experimentan a menudo necrosis de los tejidos nasales y palatinos. Aunque las drogas de elección suelen ser cocaína, otros narcóticos y analgésicos con receta, se han reportado varios casos de perforación de la nasofaringe, del tabique nasal posterior y del paladar inducidos por la inhalación de combinaciones de opioides y paracetamol.

Cara posterior de la cavidad nasal

Excepto por el vestíbulo y la región olfatoria, la cavidad nasal está recubierta por el **epitelio respiratorio (epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado),** rico en células caliciformes en las regiones más posteriores de la cavidad nasal. El tejido conjuntivo subepitelial **(lámina propia)** está muy vascularizado, especialmente en la región de los cornetes y en la cara anterior del tabique nasal, y alberga grandes plexos arteriales y senos venosos. La lámina propia tiene muchas glándulas seromucosas y abundantes elementos linfoides, incluidos ganglios linfáticos ocasionales, mastocitos y células plasmáticas. Los anticuerpos producidos por las células plasmáticas (inmunoglobulinas IgA, IgE e IgG) protegen la mucosa nasal frente a antígenos inhalados, así como frente a la invasión microbiana.

Correlaciones clínicas

Hay aproximadamente 50 especies de bacterias que habitan en las fosas nasales humanas. Una de estas especies está presente en el 30% de los seres humanos, *Staphylococcus aureus,* cuya cepa resistente a meticilina (SARM) provoca infecciones graves, a menudo mortales. Es interesante destacar que de los pacientes que han tenido *Staphylococcus lugdunensis* en sus fosas nasales, menos del 6% eran portadores de *S. aureus,* mientras que más del 30% de los pacientes sin *S. lugdunensis* eran portadores de *S. aureus.* Parece que *S. lugdunensis* produce un antibiótico, la **lugdunina,** que no solo destruye SARM, sino también *E. coli* resistente a vancomicina.

Región olfatoria de la cavidad nasal

La región olfatoria comprende el epitelio olfatorio y la lámina propia subyacente que alberga las glándulas de Bowman y un extenso plexo vascular.

El techo de la cavidad nasal, la cara superior del tabique nasal y el cornete superior están cubiertos por un epitelio olfatorio de 60 µm de espesor. La lámina propia alberga las glándulas de Bowman secretoras de líquido seroso, un plexo vascular rico y grupos de axones que salen de las células olfatorias del **epitelio olfatorio.** El epitelio olfatorio, que tiene un color amarillo en vida, está compuesto de tres tipos de células: olfatorias, sustentaculares y basales (fig. 15.3).

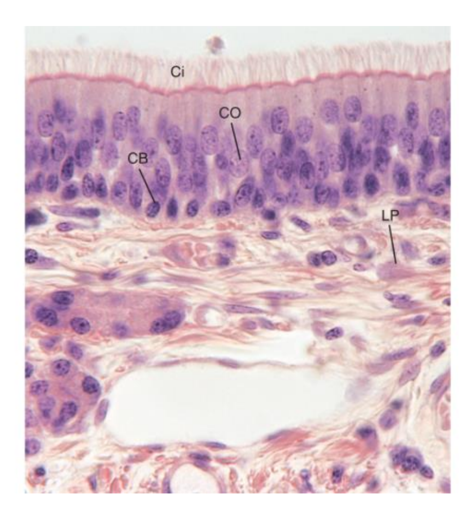


FIG. 15.3 Micrografía de la mucosa olfatoria humana. Obsérvese que los cilios olfatorios (Ci) están bien representados y que el tejido conjuntivo muestra la presencia de glándulas de Bowman. **CB,** célula basal; *CO,* célula olfatoria; *LP,* lámina propia (×540).

Células olfatorias

Las células olfatorias son neuronas bipolares cuya parte periférica (distal) está modificada para formar la vesícula olfatoria y los cilios olfatorios, y su parte central forma un axón que se une a otros axones para establecer sinapsis en el bulbo olfatorio.

Las **células olfatorias** son neuronas bipolares cuya parte apical, el término distal de su delgada dendrita, está modificada para formar un bulbo, la **vesícula olfatoria,** que se proyecta por encima de la superficie de las células sustentaculares (figs. 15.4 y 15.5). El núcleo de la célula olfatoria es esférico y está ligeramente más cerca de la lámina basal que de la vesícula olfatoria. La mayoría de los orgánulos celulares se sitúan cerca del núcleo.

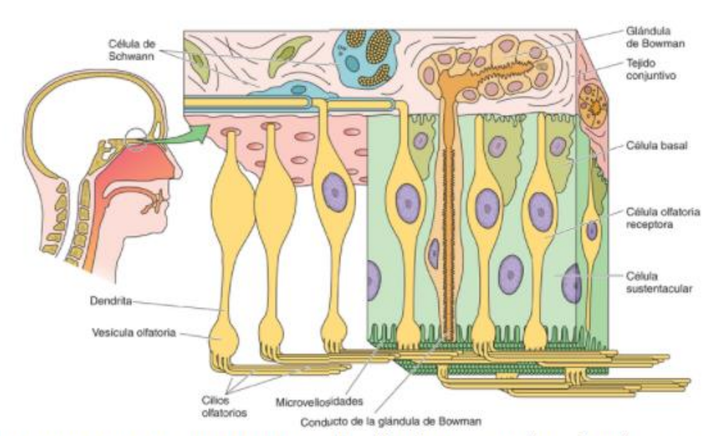


FIG. 15.4 Diagrama esquemático del epitelio olfatorio que muestra células basales, olfatorias y sustentaculares. Compárese este esquema con la micrografía real de la mucosa olfatoria presentada en la figura anterior.



FIG. 15.5 Micrografía electrónica de transmisión de la región apical del epitelio olfatorio de una rata. Obsérvense las vesículas olfatorias y los cilios que se proyectan desde ellas. Compárese esta micrografía electrónica con las figuras 15.3 y 15.4 (×8.260). (Tomado de Mendoza AS, Kühnel W. Postnatal changes in the ultrastructure of the rat olfactory epithelium: the supranuclear region of supporting cells. *Cell Tissue Res.* 1991;265:193-196. *Copyright* de Springer-Verlag.)

Las micrografías electrónicas de barrido muestran que surgen entre seis y ocho largos cilios olfatorios inmóviles de la vesícula olfatoria, y que estos se disponen en la superficie libre del epitelio. Las micrografías electrónicas de transmisión de estos cilios muestran un patrón inusual de axonema que empieza como un anillo periférico típico de nueve microtúbulos **dobles** que rodean a dos **singletes** centrales (configuración 9 + 2), pero sin los brazos de dineína característicos. El axonema cambia en la zona distal, de modo que se compone de nueve **singletes** que rodean a dos centrales; cerca del extremo del cilio solo hay centrales.

La región basal de la célula olfatoria es su **axón,** que atraviesa la lámina basal y se une a axones similares para formar haces de fibras nerviosas. Cada axón, aunque sin mielinizar, tiene una vaina compuesta de células gliales olfatorias con mielina (gliales) similares a las células de Schwann. Las fibras nerviosas atraviesan los agujeros de la placa cribiforme situada en el techo de la cavidad nasal para establecer sinapsis con neuronas secundarias en el bulbo olfatorio.

Correlaciones clínicas

El virus del herpes humano 6 (VHH-6) es responsable de una leve infección, aunque muy frecuente en los lactantes y en los niños que empiezan a caminar, conocida como **roséola.** De hecho, la mayoría de los adultos poseen el VHH-6 que adquirieron como lactantes. Durante una infección por el VHH-6, el virus puede en ocasiones invadir la cavidad nasal y establecer su residencia en el moco. Desde aquí, el virus seguirá los nervios olfatorios a través de la placa cribiforme e infectar el bulbo olfatorio del encéfalo.

Células sustentaculares y basales

Las **células sustentaculares** son células cilíndricas de 50-60 µm de altura cuyas caras apicales tienen un borde estriado compuesto de microvellosidades. Sus núcleos ovales están en el tercio apical de la célula, algo por encima de la altura de los núcleos de las células olfatorias. El citoplasma apical de estas células muestra la presencia de gránulos de secreción que albergan un pigmento amarillo que aporta el color característico a la mucosa olfatoria. Las micrografías electrónicas de las células sustentaculares muestran que forman complejos de unión con regiones de vesículas olfatorias de las células olfatorias, así como con otras células sustentaculares contiguas. La forma de las células sustentaculares no es llamativa, aunque estas células muestran una membrana terminal prominente de microfilamentos de actina. Se cree que estas células proporcionan apoyo estructural, nutricional y aislamiento eléctrico a las células olfatorias.

Las **células basales** son de dos tipos: horizontales y globosas. Las células horizontales son planas y se disponen sobre la membrana basal, mientras que las células globosas son células cortas, basófilas y de forma piramidal; las caras apicales de las células basales no alcanzan la superficie epitelial libre. Sus núcleos se sitúan en el centro, pero, debido a que son células cortas, ocupan el tercio basal del epitelio. El tipo globoso de células basales disfruta de una capacidad proliferativa considerable y puede reemplazar a las células sustentaculares y olfatorias. En una persona sana, las células olfatorias viven menos de 3 meses y las sustentaculares tienen una vida inferior a 1 año. Las células basales horizontales se replican para reemplazar a las células basales globosas.***Lámina propia.*** La lámina propia de la mucosa olfatoria está compuesta por un tejido conjuntivo colagenoso irregular muy vascularizado, de laxo a denso, que está unido fuertemente al periostio subyacente. Alberga numerosos elementos linfoides, así como grupos de axones de células olfatorias, que forman fascículos de fibras nerviosas sin mielinizar. También hay **glándulas de Bowman (glándulas olfatorias),** que generan un producto de secreción *seroso* y son componentes característicos de la mucosa olfatoria. Estas glándulas secretan IgA, lactoferrina, lisozima y la proteína de unión a odorantes, una molécula que impide que el odorante abandone el epitelio olfatorio, potenciando la capacidad del individuo de detectar olores.

Histofisiología de la cavidad nasal

La mucosa nasal filtra, calienta y humidifica el aire inhalado, y es además responsable de la percepción de los olores.

La mucosa nasal humidifica y filtra el aire inhalado. Las partículas, como el polvo, quedan atrapadas en el moco producido por las células caliciformes del epitelio y las glándulas seromucosas de la lámina propia. El líquido seroso, producido por las glándulas seromucosas, se sitúa entre el moco y la membrana plasmática apical de las células epiteliales respiratorias. Como los cilios de las células cilíndricas ciliadas no alcanzan la capa de moco, su movimiento se restringe a la capa hídrica serosa. Debido al movimiento de los cilios dentro del líquido acuoso, barren el moco a lo largo de la interfase existente entre los dos líquidos. Las partículas atrapadas en el moco son de este modo transportadas por la acción ciliar hacia la faringe, donde son deglutidas o expectoradas.

Además de filtrarse, el aire se calienta y humidifica al pasar por la mucosa, que a su vez se mantiene caliente y húmeda gracias al extenso aporte vascular. El calentamiento del aire inspirado se ve facilitado por la presencia de una red extensa de columnas de vasos arqueados agrupados en una disposición anteroposterior. Los lechos capilares que surgen de estos vasos se disponen justo por debajo del epitelio y el flujo de sangre de esta red vascular se dirige de posterior a anterior, al contrario que el flujo de aire; de este modo se transfiere continuamente calor al aire inspirado por un mecanismo de contracorriente.

Los antígenos y los alérgenos transportados por el aire se combaten con los elementos linfoides de la lámina propia. La inmunoglobulina secretada (IgA), producida por las células plasmáticas, es transportada a través del epitelio hacia la cavidad nasal por las células cilíndricas ciliadas y por las células acinares de las glándulas seromucosas. La IgE, que también producen las células plasmáticas, se une a los receptores para la IgE (receptores FcεRI) de la membrana plasmática del mastocito y del basófilo. La unión posterior de un antígeno o alérgeno específico a la IgE ya unida hace que el mastocito (y el basófilo) libere varios mediadores de la inflamación. Estos actúan, a su vez, sobre la mucosa nasal, y desencadenan los síntomas asociados a los catarros y la rinitis alérgica.

Correlaciones clínicas

1. La mucosa nasal está protegida de la deshidratación mediante la alternancia de flujo de sangre a los senos venosos de la lámina propia que cubre los cornetes de las cavidades nasales derecha e izquierda. La región de un tejido similar al eréctil **(cuerpos tumefactos)** de un lado se expande cuando sus senos venosos se ingurgitan con sangre, lo que reduce el flujo de aire a través de ese lado. La salida de plasma de los senos y las secreciones seromucosas de las glándulas rehidratan de este modo la mucosa aproximadamente cada media hora.
2. Las partículas y los irritantes químicos se eliminan de la cavidad nasal mediante el **reflejo del estornudo.** La rápida expulsión explosiva de aire suele eliminar la sustancia irritante de la vía nasal.

El epitelio olfatorio es responsable de la percepción de los olores, lo que también contribuye de forma importante al sentido del gusto. El plasmalema de los cilios olfatorios de una célula olfatoria particular tiene numerosas copias de **moléculas receptoras de un olor** en particular. Las moléculas de una sustancia odorífera disueltas en el líquido seroso se unen a su receptor específico. Cuando se ocupa un determinado número de receptores odoríferos, la célula olfatoria se estimula, se genera un potencial de acción, y la información se transmite a través de su axón hasta el bulbo olfatorio, una proyección del sistema nervioso central, para su procesamiento. Los axones de las células olfatorias establecen sinapsis con las dendritas de entre 1 y 30 células mitrales dentro de pequeñas regiones esféricas del bulbo olfatorio, conocidas como ***glomérulos.*** Si un umbral de impulsos alcanza la célula mitral, se despolariza y envía la señal a la corteza olfatoria para un procesamiento adicional.

Cada glomérulo recibe señales (información) de unas 2.000 neuronas olfatorias, cada una específica frente a la misma sustancia odorífera. Al igual que con los antígenos, que pueden tener varios epítopos y cada uno de ellos unirse a un anticuerpo específico, las sustancias odoríferas poseen varias pequeñas regiones, cada una de las cuales se une a una molécula receptora específica de un olor. De este modo, una sustancia odorífera particular puede unirse a varias moléculas receptoras de sustancias odoríferas, lo que activa un número de neuronas olfatorias y produce impulsos hacia varios glomérulos. Para asegurar que un solo estímulo no produzca respuestas repetidas, el flujo continuo de líquido seroso desde las **glándulas de Bowman** aporta una continua renovación de la sustancia odorífera que contacta con los cilios olfatorios.

Correlaciones clínicas

1. Aunque solo hay unos 1.000 glomérulos, y cada uno recibe información de una sola molécula receptora de olor, la corteza olfatoria humana tiene la capacidad de distinguir alrededor de 1 billón de aromas diferentes. Esto lo consigue reconociendo la información que surge de una combinación particular de glomérulos como un único aroma. De este modo, un glomérulo particular puede participar en el reconocimiento de varios olores.
2. Parece que los individuos que experimentan miedo lo expresan en su sudor con un olor específico. Ciertos individuos pueden oler ese miedo y reaccionar a él experimentando también miedo, lo que indica que ciertas emociones pueden transmitirse de una persona a otra mediante la secreción y el reconocimiento olfativo de las señales químicas.

Senos paranasales

Los huesos etmoides, esfenoides, frontal y maxilar del cráneo albergan grandes espacios recubiertos de mucoperiostio, los **senos paranasales** (llamados así por su localización), que se comunican con la cavidad nasal. La mucosa de cada seno está compuesta de una lámina propia de tejido conjuntivo vascular unida al periostio. La delgada lámina propia se parece a la de la cavidad nasal en que alberga glándulas seromucosas, así como elementos linfoides. El recubrimiento epitelial respiratorio de los senos paranasales, similar al de la cavidad nasal, tiene numerosas células cilíndricas ciliadas, cuyos cilios barren la capa de moco hacia la cavidad nasal.

Correlaciones clínicas

Los orificios de los senos paranasales que comunican con la cavidad nasal son bastante pequeños. Por lo tanto, durante una **infección sinusal,** cuando la mucosa se inflama y se edematiza, el tamaño del orificio disminuye aún más y el líquido producido por las glándulas de la mucosa no pueden drenar a la cavidad nasal. Esto aumenta la presión en el interior del seno y plantea una presión excesiva sobre el periostio del hueso, causando lo que se conoce como «cefalea sinusal».

Nasofaringe

La faringe empieza en las coanas y se extiende hasta la abertura de la laringe. Esta cavidad se subdivide en tres regiones: 1) la **nasofaringe** superior; 2) la **faringe oral** media, y 3) la **faringe laríngea** inferior. La nasofaringe está recubierta de epitelio respiratorio, mientras que las faringes oral y laríngea están recubiertas de epitelio plano (escamoso) estratificado. La lámina propia está compuesta de un tipo denso e irregular de tejido conjuntivo vascularizado que alberga glándulas seromucosas y elementos linfoides. Se fusiona con el epimisio de los músculos esqueléticos de la faringe. La lámina propia de la cara posterior de la nasofaringe alberga la **amígdala faríngea,** un cúmulo no encapsulado de tejido linfoide descrito en el capítulo 12.

Correlaciones clínicas

Las paredes laterales de las porciones derecha e izquierda de la nasofaringe muestran las aberturas de las **trompas auditivas (trompas de Eustaquio),** que conectan las cavidades del oído medio del lado respectivo con la nasofaringe. En ocasiones, la abertura de la nasofaringe se tapona con moco y, cuando se producen diferencias de presión atmosférica entre el oído medio y la nasofaringe, como durante el aterrizaje o despegue de un avión o al subir rápidamente con un ascensor de un rascacielos, el individuo experimenta una otalgia que puede aliviarse tragando saliva o sonándose la nariz. Esta maniobra puede desalojar el moco que está taponando el orificio del conducto auditivo.

Laringe

La laringe es responsable de la fonación y de impedir la entrada de alimentos y líquidos en el aparato respiratorio.

La **laringe,** situada entre la faringe y la tráquea, es un tubo cilíndrico corto y rígido de 4 cm de longitud y aproximadamente 4 cm de diámetro. Es responsable de la fonación e impide la entrada de sólidos o líquidos en el aparato respiratorio durante la deglución. La pared de la laringe está reforzada con varios cartílagos hialinos y elásticos conectados entre sí por ligamentos; los movimientos de estos cartílagos están controlados por **músculos esqueléticos intrínsecos** y **extrínsecos.**

Los cartílagos tiroideo y cricoideo aportan el soporte cilíndrico de la laringe, mientras que la epiglotis proporciona una cobertura al ***aditus* (abertura)** laríngeo. Durante la respiración, la epiglotis está en posición vertical, lo que permite el flujo de aire. Durante la deglución de alimentos, líquidos o saliva, sin embargo, se coloca en posición horizontal, cerrando el *aditus* laríngeo. Pero normalmente, incluso sin la presencia de una epiglotis, el material deglutido elude la abertura laríngea. Los cartílagos aritenoideos y corniculado están en ocasiones fusionados entre sí, y la mayoría de los músculos intrínsecos de la laringe mueven los dos aritenoideos uno respecto al otro y respecto al cartílago cricoides.

La luz de la laringe se caracteriza por tener dos parejas de pliegues en forma de anaquel: los pliegues vestibulares, colocados en la zona superior, y los pliegues vocales, situados en la zona inferior (fig. 15.6). Los **pliegues vestibulares** son inmóviles. Su lámina propia, compuesta de tejido conjuntivo laxo, alberga glándulas seromucosas, células adiposas y elementos linfoides. El borde libre de cada **pliegue vocal** está reforzado por un tejido conjuntivo elástico denso y regular llamado ***ligamento vocal.*** El músculo vocal, unido al ligamento vocal, ayuda a los otros músculos intrínsecos de la laringe a modificar la tensión que ejercen sobre los pliegues vocales. Estos músculos también regulan la anchura del espacio existente entre los pliegues vocales (la ***rima glottidis***), lo que permite regular de forma precisa las vibraciones producidas en sus bordes libres por el aire espirado.

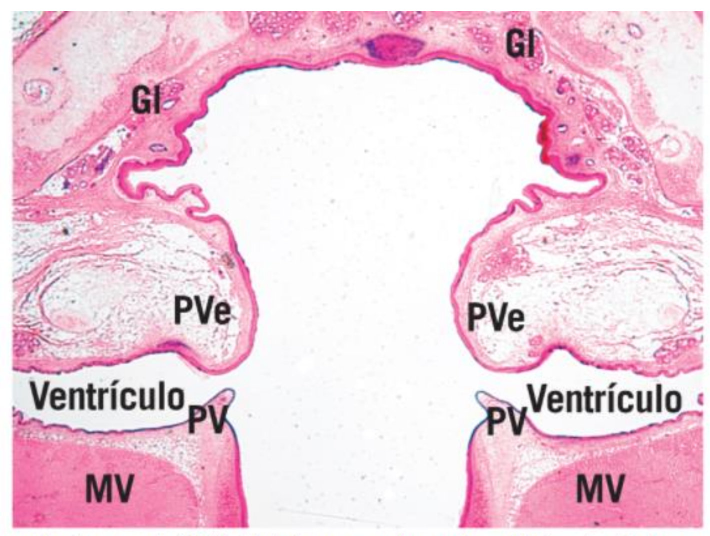


FIG. 15.6 Micrografía a muy bajo aumento de una sección frontal de la laringe que muestra sus tres cavidades: el ventrículo en posición central, el vestíbulo en posición superior y la cavidad infraglótica localizada inferiormente. El pliegue ventricular (PVe), conocido también como cuerda vocal falsa, es el límite inferior del vestíbulo, y el pliegue vocal (PV), que alberga la cuerda vocal, es el límite superior de la cavidad infraglótica. El músculo vocal (MV) controla la tensión a la que se ven sometidos los pliegues vocales. La mucosa de la pared de la laringe alberga las glándulas seromucosas (Gl) (×14).

Durante la respiración silente, los pliegues vocales están parcialmente *abducidos* (separados) y durante la inspiración forzada están en total abducción. Durante la fonación, sin embargo, los pliegues vocales están fuertemente *aducidos*, y forman un intervalo estrecho entre ellos. El movimiento de aire contra los bordes fuertemente aducidos de los pliegues vocales produce y modula el sonido (pero no el habla, que se forma mediante movimientos de la faringe, el paladar blando, la lengua y los labios). Cuanto más largos y relajados están los pliegues vocales, más grave es el **tono** del sonido. Puesto que la laringe de un hombre que ha superado la adolescencia es mayor que la de una mujer, los hombres tienden a tener voces más graves que las mujeres.

La laringe está recubierta de un **epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado,** excepto en las superficies superiores de la epiglotis y los pliegues vocales, que están cubiertas de epitelio no queratinizado plano estratificado. Los cilios de la laringe baten hacia la faringe, transportando moco y partículas atrapadas hacia la boca para que sean expectorados o deglutidos.

Correlaciones clínicas

1. La **laringitis,** inflamación de los tejidos laríngeos que incluye los pliegues vocales, impide a estos vibrar libremente. Las personas con laringitis tienen una voz más ronca o bien solo pueden susurrar.
2. La presencia de irritantes químicos o de partículas en las vías respiratorias superiores, incluidos la tráquea o los bronquios, desencadena el **reflejo tusígeno,** lo que produce una salida explosiva de aire que elimina el irritante. El reflejo tusígeno empieza con la inhalación de un gran volumen de aire y el cierre de la epiglotis y la glotis (aducción de los pliegues vocales), seguido de una contracción poderosa de los músculos responsables de la espiración forzada (músculos intercostales y abdominales). La apertura brusca de la glotis y la epiglotis genera una salida de aire cuya velocidad puede superar los 160 km/h, lo que desprende el irritante con una fuerza enorme.
3. Algunos pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para controlar su presión arterial desarrollan tos seca, uno de los efectos secundarios de estos fármacos. Se ha postulado que los inhibidores de la ECA catabolizan péptidos inflamatorios, como la bradicinina; el aumento de estos fármacos desencadena el reflejo tusígeno.

Tráquea

La tráquea tiene tres capas: mucosa, submucosa y adventicia. El cartílago hialino de la tráquea está formado por aproximadamente una docena de estructuras en forma de C, conocidas como anillos en C, que se localizan en la adventicia.

La **tráquea** es un tubo, de 12 cm de longitud y 2 cm de diámetro, que empieza en el cartílago cricoides de la laringe y termina cuando se bifurca para formar los bronquios primarios. La pared de la tráquea está reforzada por 10-12 anillos de cartílago hialino en forma de herradura **(anillos en C).** Los extremos abiertos de estos anillos miran hacia la cara posterior y están conectados entre sí mediante músculo liso: el músculo traqueal. Debido a esta disposición de los anillos en C, la tráquea es redondeada en su cara anterior, pero plana en la posterior. El pericondrio de cada anillo en C está conectado al pericondrio de los otros anillos en C situados directamente por encima y por debajo mediante un tejido conjuntivo fibroelástico, que proporciona flexibilidad a la tráquea y permite que se alargue durante la inspiración. La contracción del músculo traqueal reduce el diámetro de la luz traqueal, lo que acelera el flujo de aire y ayuda a desalojar el material extraño (o el moco u otros irritantes) de la laringe mediante la tos.

La tráquea tiene tres capas: mucosa, submucosa y adventicia (figs. 15.7 y 15.8).

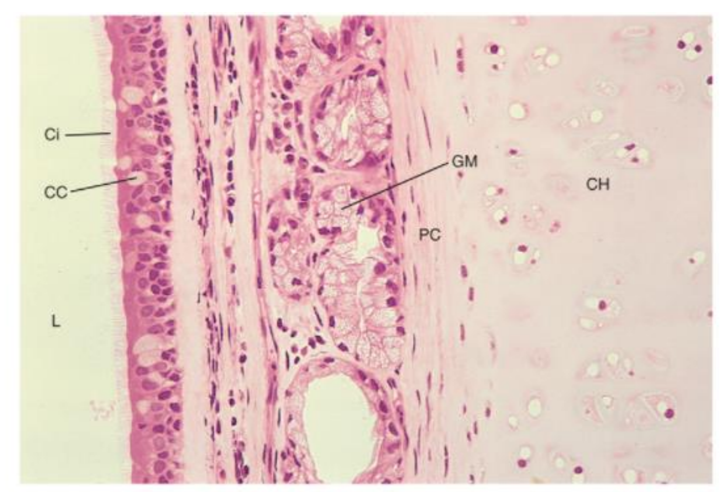


FIG. 15.7 Micrografía óptica de la tráquea de un mono. Hay numerosos cilios (Ci), así como células caliciformes (CC) en el epitelio. Obsérvense además las glándulas mucosas (GM) en el tejido conjuntivo subepitelial, así como la presencia de cartílago hialino (CH) de anillo en C en la adventicia. *L,* luz; *PC,* pericondrio (×270).

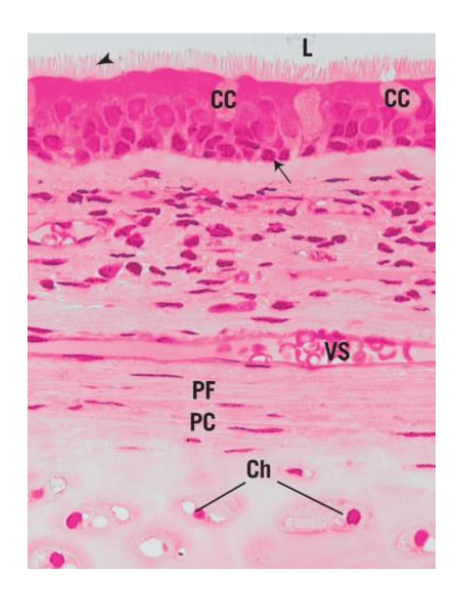


FIG. 15.8 Micrografía a gran aumento de la tráquea de un mono que muestra los cilios *(punta de flecha)* sobresaliendo hacia la luz (L) de la tráquea. Las células caliciformes (CC) y las células basales *(flecha),* así como otros tipos celulares del epitelio respiratorio contactan con la lámina basal, localizada en la punta de la flecha que señala a la célula basal. El tejido conjuntivo subepitelial es una combinación de la lámina propia (que contacta con la lámina basal) y la submucosa situada a mayor profundidad. Los vasos sanguíneos (VS) se localizan en la submucosa o en la adventicia. Obsérvense el pericondrio fibroso (PF) y el pericondrio celular (PC) del cartílago hialino, cuyos condrocitos (Ch) ocupan lagunas en la matriz del cartílago (×540).

Mucosa

El **recubrimiento mucoso** de la tráquea está compuesto de **epitelio respiratorio** (epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado), tejido conjuntivo subepitelial (lámina propia) y un haz relativamente grueso de fibras elásticas que separan la mucosa de la submucosa.

Epitelio respiratorio

El epitelio respiratorio es un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado compuesto por seis tipos de células. Tres de ellas, las células caliciformes, las células cilíndricas ciliadas y las células basales, constituyen el 90% de la población celular.

El **epitelio respiratorio,** un epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado, está separado de la lámina propia por una **gruesa membrana basal.** El epitelio está compuesto de cinco tipos celulares: células caliciformes, células cilíndricas ciliadas, células basales, células en cepillo y células del sistema neuroendocrino difuso (DNES, *diffuse neuroendocrine system*). Todas estas células entran en contacto con la membrana basal, pero no todas alcanzan la luz (fig. 15.9, tabla 15.2).

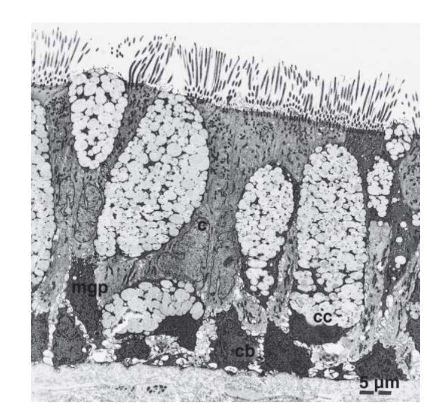


FIG. 15.9 Micrografía electrónica de transmisión del epitelio respiratorio de la porción anterior del tabique nasal de un mono. Obsérvese la presencia de células caliciformes (cc), células ciliadas (c), células basales (cb) y células mucosas con gránulos pequeños (mgp). (Tomado de Harkema JR, Plopper CG, Hyde DM, et al. Nonolfactory surface epithelium of the nasal cavity of the bonnet monkey: a morphologic and morphometric study of the transitional and respiratory epithelium. *Am J Anat.* 1987;180:266-279. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Tabla 15.2

Células que componen el epitelio respiratorio

Células	**% de células**	**Función**	**Otra información**
Caliciformes	30	Fabrican mucinógeno	La teca aloja los gránulos secretores
Ciliadas	30	Desplazan el moco hacia la nasofaringe	También tienen microvellosidades
Basales	30	Sustituyen a las células del epitelio	Son las células más pequeñas
En cepillo	4-5	Pueden desempeñar un papel quimiosensible	Se asocian a terminaciones nerviosas
DNES	4-5	Sintetizan hormonas	Pueden tener prolongaciones citoplásmicas que se proyectan a la luz

DNES, sistema neuroendocrino difuso.

Las **células caliciformes** constituyen en torno al 30% de la población de células del epitelio respiratorio. Producen **mucígeno,** que se hidrata y es conocido como ***mucina*** cuando se libera al ambiente acuoso. Una vez que la mucina se mezcla con otro material del ambiente acuoso se le conoce como ***moco.*** Al igual que las células caliciformes de otros lugares, las células caliciformes del epitelio respiratorio tienen un **tallo** estrecho en posición basal y una **teca** expandida que contiene gránulos secretores. La micrografía electrónica muestra que el núcleo y la mayoría de los orgánulos se localizan en el tallo. Esta región tiene una red rica de retículo endoplasmático rugoso (RER), un aparato de Golgi bien desarrollado, numerosas mitocondrias y abundantes ribosomas. La teca está llena de numerosos gránulos que contienen mucígeno de diámetros variables. La membrana plasmática apical tiene algunas microvellosidades romas cortas (v. fig. 15.9).

Las **células cilíndricas ciliadas** constituyen alrededor del 30% de toda la población de células epiteliales respiratorias. Estas células delgadas y altas tienen un núcleo en posición basal y cilios y microvellosidades en su membrana plasmática apical (fig. 15.10). El citoplasma que está justo por debajo de estas estructuras es rico en mitocondrias y tiene un aparato de Golgi. El resto del citoplasma posee algo de RER y algunos ribosomas. Los cilios de estas células mueven el moco y las partículas atrapadas mediante la acción ciliar, hacia la nasofaringe para su eliminación.



FIG. 15.10 Micrografía electrónica de barrido de una tráquea fetal humana que muestra células ciliadas y no ciliadas (×5.500). (Tomado de Montgomery PQ, Stafford ND, Stolinski C. Ultrastructure of the human fetal trachea: a morphologic study of the luminal and glandular epithelia at the mid-trimester. *J Anat.* 1990;173:43-59. Reproducido con autorización de Cambridge University Press.)

Las **células basales** con células cortas que componen en torno al 30% de toda la población de células epiteliales respiratorias. Se localizan en la membrana basal, pero sus superficies apicales no alcanzan la luz (v. figs. 15.8 y 15.9). Estas células relativamente indiferenciadas se consideran células madre que proliferan para reemplazar a las células caliciformes, cilíndricas ciliadas y en cepillo muertas.

Las **células en cepillo (células mucosas de gránulos pequeños)** constituyen aproximadamente el 4-5% de toda la población de células epiteliales respiratorias. Son células cilíndricas estrechas con microvellosidades altas. Se desconoce su función, pero se han asociado a las terminaciones nerviosas. Por ello, algunos investigadores sugieren que podrían tener una función sensitiva parecida a las células gustativas de la lengua. Otros investigadores creen que las células en cepillo son simplemente células caliciformes que han liberado su mucígeno.

Las **células DNES,** también conocidas como ***células de gránulos pequeños*** o ***células de Kulchitsky,*** constituyen un 4-5% de toda la población celular. Muchas de estas células poseen prolongaciones largas y delgadas que se extienden hasta la luz. Se cree que tienen la capacidad de medir las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono en la luz de la vía respiratoria. Estas células están estrechamente asociadas a terminaciones nerviosas sensitivas desnudas con las que establecen un contacto sináptico y, junto con estas fibras nerviosas, se denominan ***cuerpos neuroepiteliales pulmonares.*** Las células DNES contienen numerosos gránulos en su citoplasma basal, que albergan sustancias farmacológicas como aminas, polipéptidos, acetilcolina, serotonina y trifosfato de adenosina. En condiciones de hipoxia, estas sustancias no solo se liberan en las hendiduras sinápticas, sino también en los espacios de tejido conjuntivo de la lámina propia, donde actúan como hormonas paracrinas o pueden entrar en el torrente vascular y actuar como hormonas. Por tanto, se ha señalado que estos cuerpos neuroepiteliales pulmonares pueden ejercer efectos locales para aliviar condiciones de hipoxia mediante la regulación de la perfusión y la ventilación en su proximidad, o pueden ejercer efectos generales a través de las fibras nerviosas eferentes que transmiten información sobre las condiciones de hipoxia a los **reguladores respiratorios** localizados en el bulbo raquídeo.

Lámina propia y fibras elásticas

La **lámina propia** de la tráquea está compuesta de un tejido conjuntivo fibroelástico laxo. Contiene elementos linfoides (p. ej., folículos linfoides, linfocitos y neutrófilos), así como glándulas mucosas y seromucosas, cuyos conductos se abren a la superficie epitelial. Una capa densa de fibras elásticas, la **lámina elástica,** separa la lámina propia de la submucosa subyacente (v. figs. 15.7 y 15.8).

Submucosa

La **submucosa** de la tráquea está compuesta de un tejido conjuntivo fibroelástico irregular que alberga numerosas **glándulas mucosas** y **seromucosas.** Los conductos cortos de estas glándulas perforan la lámina elástica y la lámina propia para abrirse en la superficie epitelial. También hay elementos linfoides en la submucosa. Además, esta región tiene un aporte sanguíneo y linfático rico, cuyas ramas más pequeñas alcanzan la lámina propia.

Adventicia

La adventicia de la tráquea alberga anillos en C de cartílago hialino.

La **adventicia** de la tráquea está compuesta de un tejido conjuntivo fibroelástico (v. figs. 15.7 y 15.8). Las características más destacadas de la adventicia son los anillos en C de cartílago hialino y el tejido conjuntivo fibroso situado en medio. La adventicia también es responsable del anclaje de la tráquea a las estructuras adyacentes (es decir, el esófago y los tejidos conjuntivos del cuello).

Correlaciones clínicas

El epitelio respiratorio de las personas expuestas de forma continua a irritantes, como el humo de los cigarrillos y el polvo de carbón, sufre alteraciones reversibles, conocidas como **metaplasia,** asociadas a un incremento del número de células caliciformes respecto al de células ciliadas. El número aumentado de células caliciformes produce una capa más gruesa de moco para eliminar los irritantes, pero el número reducido de cilios retrasa la eliminación del moco, lo que da lugar a una congestión. Además, las glándulas seromucosas de la lámina propia y de la submucosa aumentan de tamaño y forman una secreción más abundante. Algunos meses después de la eliminación de los contaminantes, la relación celular se normaliza (1:1) y las glándulas seromucosas revierten a su tamaño anterior.

Árbol bronquial

El **árbol bronquial** comienza en la bifurcación de la tráquea, donde se forman los **bronquios primarios derecho** e **izquierdo,** que se *arborizan* (forman ramas que se reducen gradualmente de tamaño). El árbol bronquial está compuesto por vías respiratorias localizadas fuera de los pulmones (los bronquios primarios, bronquios extrapulmonares) y por las vías respiratorias localizadas dentro de los pulmones: los bronquios intrapulmonares (lobulares [secundarios] y segmentarios [terciarios]), los bronquiolos, los bronquiolos terminales y los bronquiolos respiratorios (fig. 15.11). El árbol bronquial se divide de 15 a 20 veces antes de alcanzar el nivel de los bronquiolos terminales. A medida que las vías respiratorias disminuyen progresivamente de tamaño se observan ciertas tendencias, entre las que destacan la *reducción* de la cantidad de cartílago, del número de glándulas y células caliciformes, y de la altura de las células epiteliales, y también el *incremento* del músculo liso y del tejido elástico (pero solo con respecto al espesor de la pared).

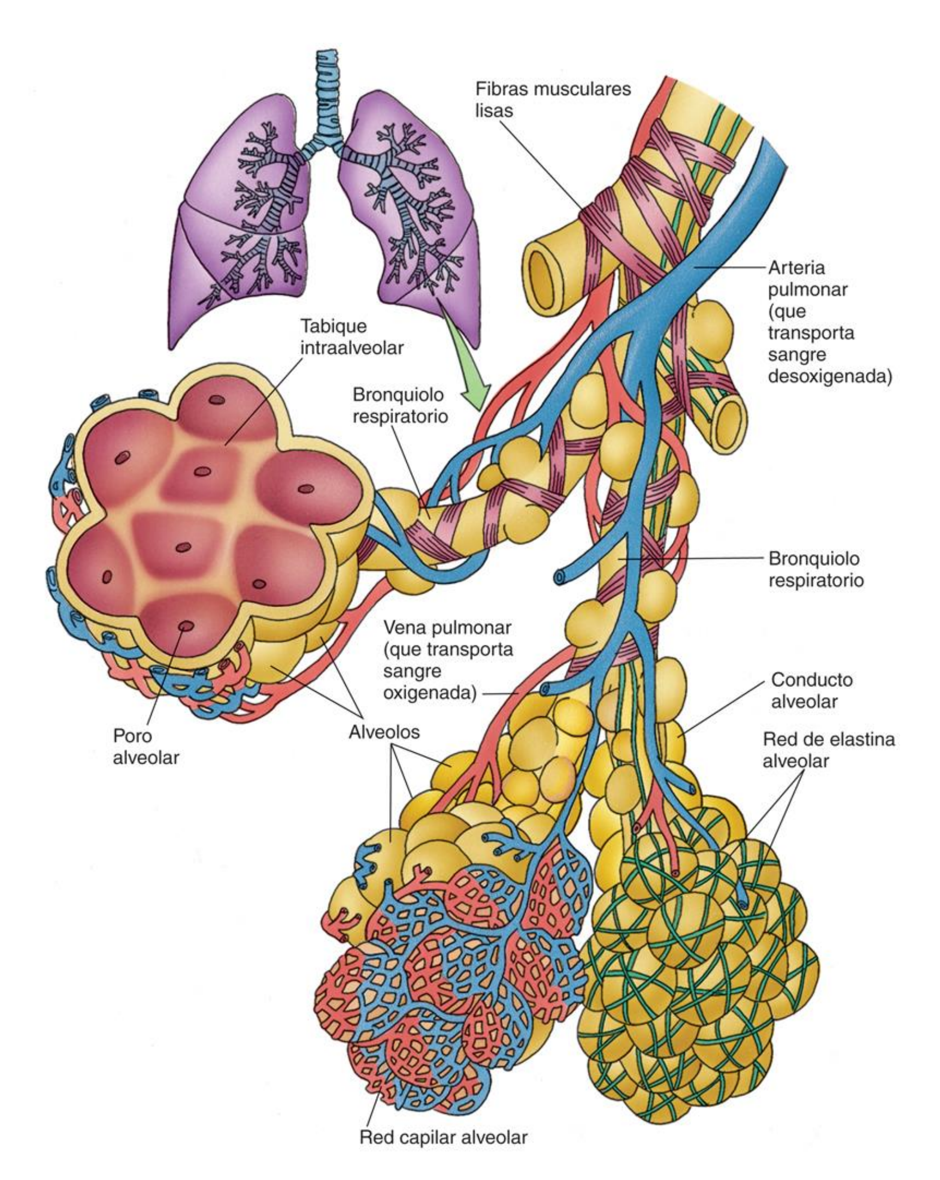


FIG. 15.11 Diagrama esquemático del aparato respiratorio que muestra los bronquiolos, los bronquiolos terminales, los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos y los alveolos.

Bronquios primarios (extrapulmonares)

La estructura de los **bronquios primarios** es idéntica a la de la tráquea, excepto en que los primeros tienen un diámetro menor y unas paredes más delgadas. Cada bronquio primario, el cual está acompañado por las arterias, las venas y los vasos linfáticos pulmonares, atraviesa la **raíz (hilio)** del pulmón. El bronquio derecho es más rectilíneo que el izquierdo. El bronquio derecho se trifurca para servir a los tres lóbulos del pulmón derecho; el bronquio izquierdo se bifurca enviando ramas a los dos lóbulos del pulmón izquierdo. Estas ramas penetran seguidamente en los pulmones como bronquios intrapulmonares.

Correlaciones clínicas

Parte de la porción de conducción del aparato respiratorio fabrica mucinógeno que, cuando se hidrata, se convierte en mucina. Una vez que otras sustancias se mezclan con la mucina se conoce como **moco** y es transportado a la orofaringe para ser deglutido. El moco normal es claro y tiene una textura fina y acuosa. Cuando una persona enferma, especialmente con un resfriado o gripe, el moco cambia de color y de textura porque se acumulan otros componentes diversos, dificultando su expulsión a la orofaringe. Es entonces cuando se conoce como **flemas** que, una vez expectoradas, se conocen como **esputo.** Hay que recalcar que las flemas no se originan en la cavidad nasal; se forman en las regiones inferiores de la porción de conducción del aparato respiratorio, es decir, en los bronquiolos, varios bronquios y en la tráquea. Una persona congestionada tendrá un esputo opaco a blanquecino, con una consistencia en cierto modo más espesa que el moco normal. A medida que el sistema inmunitario del paciente empieza a luchar contra la infección, los neutrófilos muertos y los microorganismos invasivos van acumulándose en el esputo, proporcionándole una coloración amarillenta. A medida que la respuesta inmunitaria acelera y el esputo va poblándose de una mayor cantidad de leucocitos muertos, microorganismos y proteínas, va adquiriendo un color verdoso. Los capilares de pequeño calibre se rompen con la tos enérgica, liberando sangre a las flemas, las cuales pasan a adoptar una coloración rosada a rojiza en función de la cantidad de sangre liberada. Sin embargo, si la sangre que está presente en las flemas se coagula, se vuelve de color marrón claro a oscuro. Cuando el esputo es negro, es posible que el paciente padezca una infección micótica, una situación que debe examinarse lo antes posible. Si el paciente es un minero del carbón o si está expuesto a condiciones de trabajo sumamente polvorientas, el esputo negruzco se explica por la presencia de partículas de polvo oscuras. Hay que tener en mente dos consideraciones de relevancia: 1) la presencia de un esputo espumoso blanquecino, el cual puede ser indicativo de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y 2) un cuadro incluso más grave, cuando el esputo es espumoso y rosado y el paciente experimenta dolor torácico, disnea o sudoración profusa. Los pacientes con estos síntomas pueden estar sufriendo una insuficiencia cardíaca de cavidades izquierdas y necesitan una intervención médica lo antes posible.

Bronquios intrapulmonares (secundarios [lobulares] y terciarios [segmentarios])

Cada bronquio intrapulmonar secundario sirve a un lóbulo de pulmón; los bronquios terciarios sirven a segmentos broncopulmonares.

Cada ***bronquio secundario (lobular)*** es la vía respiratoria de un lóbulo pulmonar. El pulmón izquierdo tiene dos lóbulos, y de este modo, tiene dos bronquios secundarios. El pulmón derecho tiene tres lóbulos, y de este modo tiene tres bronquios secundarios. Estas vías respiratorias son similares a los bronquios primarios, con las siguientes excepciones. Los anillos cartilaginosos en forma de C se han sustituido por placas irregulares de cartílago hialino que rodean completamente la luz de los bronquios secundarios. Por lo tanto, a diferencia de la tráquea, estas vías respiratorias no tienen una región plana, sino que son completamente redondas. El músculo liso se localiza en la interfase de la lámina propia fibroelástica y de la submucosa en forma de dos capas musculares lisas distintas que se disponen en espiral en direcciones opuestas; las fibras elásticas, que surgen desde la adventicia, conectan con las fibras elásticas que provienen de la adventicia de otras partes del árbol bronquial (fig. 15.12).

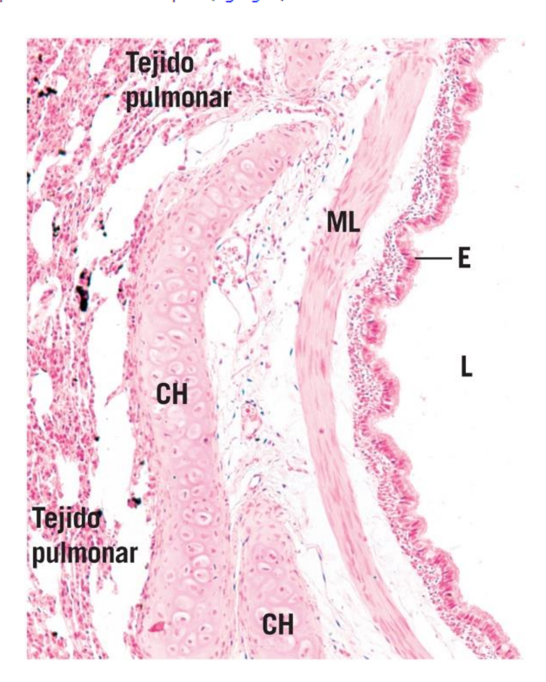


FIG. 15.12 Micrografía a bajo aumento de un bronquio intrapulmonar. Obsérvese que la luz (L) está revestida de epitelio (E) respiratorio y que la interfase de la lámina propia con la submucosa está ocupada por haces de músculo liso (ML) en espiral que controlan el diámetro de la luz. La submucosa contiene placas de cartílago hialino (CH) que rodean por completo la luz del bronquio intrapulmonar y toda la estructura está incrustada en el tejido pulmonar (×132).

Al igual que en los bronquios primarios y en la tráquea, en la lámina propia y en la submucosa de los bronquios secundarios hay glándulas seromucosas y elementos linfoides. Los conductos de estas glándulas vierten sus secreciones en la superficie del epitelio ciliado pseudoestratificado.

A medida que los bronquios secundarios entran en los lóbulos del pulmón, se subdividen en ramas de menor tamaño, los **bronquios terciarios (segmentarios).** Cada bronquio terciario se ramifica, pero deja una sección separada de tejido pulmonar, conocida como ***segmento broncopulmonar.*** Cada pulmón tiene 10 segmentos broncopulmonares que están completamente separados entre sí por elementos de tejido conjuntivo y que tienen relevancia clínica en importantes intervenciones quirúrgicas pulmonares. A medida que las ramificaciones de los bronquios intrapulmonares disminuyen de diámetro, se forman los bronquiolos. Los folículos linfoides son evidentes en las zonas donde estas vías respiratorias se ramifican para formar los bronquios intrapulmonares cada vez más pequeños. Los bronquios intrapulmonares más pequeños tienen paredes más finas, menores cantidades de cartílago hialino y células epiteliales más bajas.

Correlaciones clínicas

La **fibrosis quística (FQ),** que actualmente afecta aproximadamente a 30.000 pacientes solamente en EE. UU., es una enfermedad hereditaria recesiva causada por una de las diversas mutaciones del gen que codifica la proteína conocida como **regulador transmembrana de la conductancia de la fibrosis quística** (**CFTR,** *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).* Esta proteína se inserta en las membranas celulares parenquimatosas de las glándulas en forma de **canal del cloro** regulando el transporte de iones Cl^- a través de la membrana plasmática. Aunque la enfermedad afecta a la mayoría de los componentes del aparato digestivo y a la porción conductora del aparato respiratorio, los más problemáticos son los efectos sobre los bronquiolos del aparato respiratorio, que producen infecciones bronquiolares y, finalmente, la incapacidad para respirar. El mecanismo del trastorno se relaciona con problemas con el transporte de iones Cl^- al exterior de la célula. Las glándulas mucosas de los bronquios y los bronquiolos secretan mucígeno en la luz de sus conductos. A medida que los iones Cl^- abandonan las células secretoras del acino mucoso a través del canal CFTR para entrar en la porción ductal del acino, las moléculas de H_2O también suelen dejar la célula, lo que hidrata y diluye el mucígeno y forma mucina, que es suficientemente fina como para fluir a través de los conductos y alejarse del lugar en que se produce. Sin embargo, en los sujetos con el gen del CFTR mutado, los iones Cl^- y las moléculas de agua no pueden abandonar la célula. El mucígeno anormalmente espeso que se produce es incapaz de fluir por el conducto y queda atrapado no solo en la luz de los acinos, sino también en los conductos de las glándulas mucosas. Esta mucina rica y espesa es invadida por bacterias, habitualmente *Pseudomonas aeruginosa,* que crecen en este ambiente cargado de nutrientes. Finalmente, el sistema de conducción del aparato respiratorio bloquedo es ineficaz y ya no puede conducir suficiente aire a los alveolos pulmonares y el sujeto fallece. Antes de la llegada de los antibióticos, los pacientes con FQ morían a una edad muy temprana; actualmente pueden vivir hasta los 40 años. Casi todas las glándulas del aparato digestivo se ven afectadas por esta enfermedad, incluido el páncreas, pero son los efectos respiratorios de la FQ los responsables de la muerte del sujeto. Dos ensayos clínicos recientes han demostrado que un régimen de tres fármacos, tezakaftor, ivakaftor y uno de dos fármacos experimentales aún sin nombre, mejoraban considerablemente las funciones pulmonares del paciente con efectos secundarios leves que consistían en cefaleas, tos y un aumento de la producción de moco. Es de esperar que los ensayos clínicos a mayor escala y con duraciones más largas puedan mantener la mejoría de la función pulmonar en estos pacientes. Desafortunadamente, la mejoría de la respiración no implica que los pacientes se hayan curado, sino que meramente su cuadro ha mejorado.

Bronquiolos

Los bronquiolos no tienen cartílago en sus paredes, son menores de 1 mm de diámetro y tienen células exocrinas bronquiolares (o células club, antes conocidas como células de Clara) en su recubrimiento epitelial.

Cada **bronquiolo** (o **bronquiolo primario**) lleva aire a un lóbulo pulmonar. Los bronquiolos se consideran la 10.ª o 15.ª generación de ramificación dicotómica del árbol bronquial. Su diámetro tiene habitualmente menos de 1 mm, aunque esta cifra varía según los autores, y oscila entre 5 y 0,3 mm. Este desacuerdo sobre el diámetro de los bronquiolos puede llevar a confusión a la hora de describir su estructura (lo que no debe considerarse un intento deliberado de complicar la vida al estudiante).

El recubrimiento epitelial de los bronquiolos va desde las células cilíndricas ciliadas simples con algunas células caliciformes en los bronquiolos grandes hasta las células cúbicas simples (muchas con cilios) con algunas células exocrinas bronquiolares y sin células caliciformes de los bronquiolos más pequeños.

Las **células exocrinas bronquiolares** son cilíndricas, con vértices en forma de cúpula que tienen microvellosidades cortas y romas (fig. 15.13). Su citoplasma apical alberga numerosos gránulos de secreción que contienen glicoproteínas producidas en su abundante RER. Se cree que protegen el epitelio bronquiolar recubriéndolo con su producto de secreción, la ***proteína secretora de la célula exocrina bronquiolar.*** Además, estas células degradan toxinas presentes en el aire inhalado a través de las **enzimas del citocromo P-450** presente en su retículo endoplasmático liso. Algunos investigadores indican también que las células exocrinas bronquiolares producen un **material similar al surfactante** que reduce la tensión superficial de los bronquiolos y facilita el mantenimiento de su permeabilidad. Además, las células exocrinas bronquiolares se dividen para regenerar el epitelio bronquiolar.



FIG. 15.13 Micrografía electrónica de barrido de células exocrinas bronquiolares y células cúbicas ciliadas de los bronquiolos terminales de rata (×1.817). (Tomado de Peao MND, Aguas AP, De Sa CM, Grande NR. Anatomy of Clara cell secretion: surface changes observed by scanning electron microscopy. *J Anat.* 1993;183:377-388. Reproducido con autorización de Cambridge University Press.)

La lámina propia de los bronquiolos no tiene glándulas; está rodeada por una red laxa de capas musculares lisas dispuestas helicoidalmente (figs. 15.14 y 15.15). Las paredes de los bronquiolos y sus ramas no tienen cartílago. Las fibras elásticas irradian desde el tejido conjuntivo fibroelástico que rodea las cubiertas musculares lisas de los bronquiolos. Estas fibras elásticas conectan con las fibras elásticas que se ramifican de otras ramas del árbol bronquial. Durante la inspiración, a medida que el pulmón expande su volumen, las fibras elásticas ejercen tensión sobre las paredes bronquiolares; al tirar uniformemente en todas las direcciones, las fibras elásticas ayudan a mantener la permeabilidad de los bronquiolos.

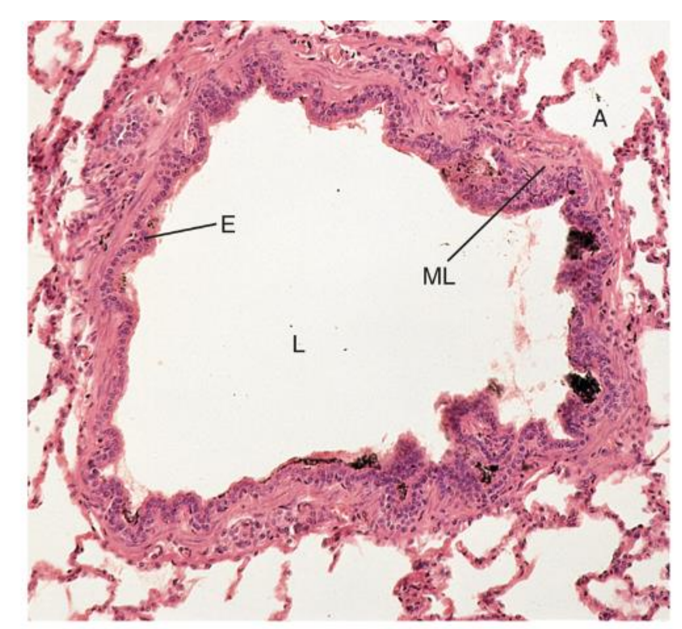


FIG. 15.14 Micrografía óptica de un bronquiolo de mayor calibre. Obsérvese la presencia de músculo liso (ML) y la falta de cartílago en su pared. Toda la estructura es intrapulmonar y está rodeada de tejido pulmonar. *A,* alveolo; *E,* epitelio; *L,* luz (×117).

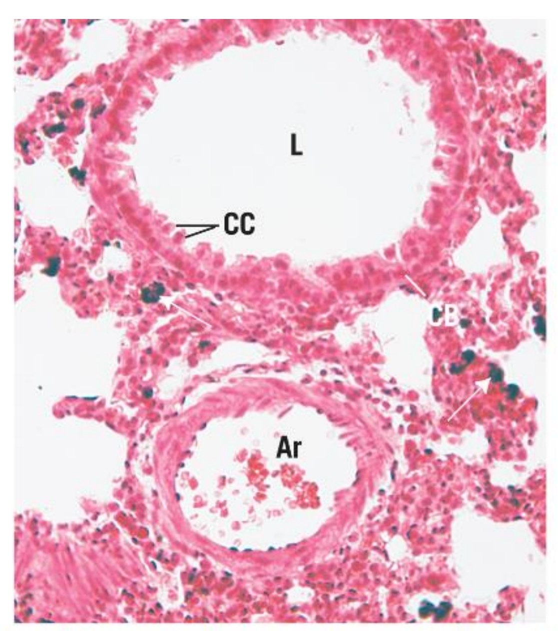


FIG. 15.15 Micrografía a aumento medio de un bronquiolo pequeño cuya luz (L) está revestida de un epitelio cúbico simple (CB) y sus células cúbicas (CC) están intercaladas con células exocrinas bronquiolares. Una arteriola pequeña (Ar) acompaña al bronquiolo y las células del polvo *(flechas)* se identifican fácilmente en el tejido pulmonar (×270).

Correlaciones clínicas

1. Las capas musculares lisas de los bronquiolos están controladas por el sistema nervioso parasimpático. Las cubiertas musculares lisas se contraen normalmente al final de la espiración y se relajan durante la inspiración. En los pacientes con **asma,** la cubierta muscular lisa sufre una contracción prolongada durante la espiración; de este modo, estos pacientes tienen dificultades para expulsar el aire de los pulmones. Los esteroides y los agonistas β_2 relajan el músculo liso bronquiolar y se utilizan con frecuencia para aliviar las crisis asmáticas.
2. El riesgo de asma en los niños pequeños disminuye con el consumo de leche y fruta, así como al tomar una dieta rica en huevos, verduras y cereales. Sin embargo, el consumo de comida rápida y «comida basura», especialmente rica en grasas trans, grasas saturadas, glúcidos y azúcares, aumenta la incidencia de asma en los niños.
3. Recientemente se ha publicado que las células musculares lisas bronquiolares poseen receptores gustativos en su sarcolema y que reconocen sabores amargos. Cuando se exponen al sabor amargo, estas células musculares lisas se relajan, lo que permite a los bronquiolos abrirse hasta el 90% de su diámetro máximo. Actualmente se está intentando aprovechar este hecho desarrollando sustancias inhaladas que incorporen componentes amargos para ayudar a los pacientes asmáticos a aliviar sus problemas respiratorios sin tener que recurrir a los esteroides y a los agonistas β_2.

Bronquiolos terminales

Los bronquiolos terminales forman la región más distal y pequeña de la porción conductora del aparato respiratorio.

Cada bronquiolo se subdivide hasta formar varios **bronquiolos terminales** más pequeños, de un diámetro menor de 0,5 mm, y constituyen el tramo final de la porción conductora del aparato respiratorio. El epitelio de los bronquiolos terminales está compuesto de células exocrinas bronquiolares y células cúbicas, algunas con cilios. La lámina propia es estrecha y consta de tejido conjuntivo fibroelástico rodeado de una o dos capas de células musculares lisas. Las fibras elásticas parten de la adventicia y, como en los bronquiolos, se unen a las fibras elásticas que proceden de otras estructuras del árbol bronquial. Los bronquiolos terminales se ramifican para dar lugar a los bronquiolos respiratorios.

Porción respiratoria del aparato respiratorio

La porción respiratoria del aparato respiratorio está compuesta por los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alveolos.

Bronquiolos respiratorios

Los bronquiolos respiratorios son la primera porción del aparato respiratorio donde puede producirse el intercambio de gases.

Los **bronquiolos respiratorios** tienen una estructura parecida a la de los bronquiolos terminales en que su epitelio es cúbico simple rico en células exocrinas bronquiolares y tiene algunas células ciliadas. Sin embargo, este epitelio está interrumpido por la presencia de estructuras de paredes finas en forma de bolsas, conocidas como **alveolos,** compuestas de un epitelio plano simple atenuado, donde puede producirse un intercambio gaseoso (O_2 por CO_2). A medida que los bronquiolos respiratorios se ramifican, se hacen cada vez más estrechos y la población alveolar aumenta. Tras varias ramificaciones, cada bronquiolo respiratorio termina en un conducto alveolar (fig. 15.16).

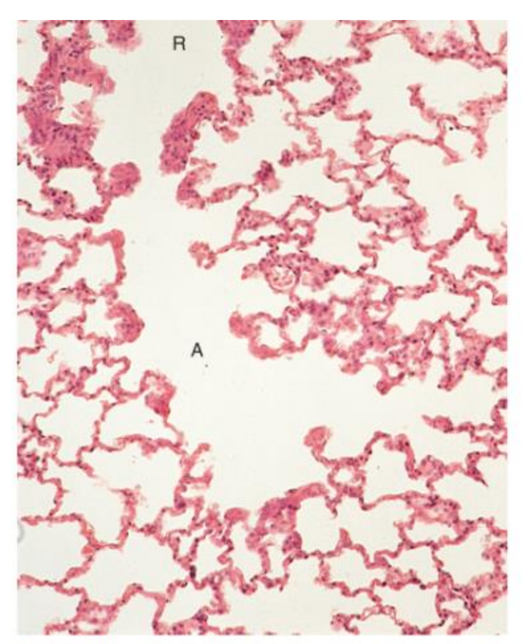


FIG. 15.16 Micrografía de un bronquiolo respiratorio humano (R) que se continúa con un conducto alveolar (A). El bronquiolo respiratorio tiene una pared definida con alveolos interpuestos a lo largo de su pared, mientras que el conducto alveolar no tiene pared propia y en cambio está compuesto de alveolos.

Conducto alveolar, vestíbulo y saco alveolar

El conducto alveolar, el vestíbulo y los alveolos están irrigados por una rica red capilar.

Los **conductos alveolares** no tienen paredes propias; son simplemente una secuencia continua de alveolos (figs. 15.17 y 15.18). Un conducto alveolar que surge de un bronquiolo respiratorio forma ramas. Cada uno de los conductos alveolares resultante termina habitualmente en forma de una evaginación ciega compuesta de dos o más grupos de alveolos, lo que se denomina ***saco alveolar.*** Estos sacos alveolares se abren a un espacio común, al que algunos investigadores llaman ***vestíbulo.*** Las células que recubren los conductos alveolares son de dos tipos: neumocitos de tipo I y de tipo II (que se describirán más adelante).

Elementos delgados de tejido conjuntivo situado entre los alveolos, los denominados **tabiques interalveolares,** refuerzan y estabilizan en cierto modo el conducto alveolar. La abertura de cada alveolo al conducto alveolar está controlada por una sola célula muscular lisa (visualizada con el microscopio óptico, esta célula muscular lisa tiene un aspecto en forma de tornillo), que forma un sutil esfínter que regula el diámetro de la abertura.

Delgadas fibras elásticas se ramifican desde la periferia de los conductos y sacos alveolares para entremezclarse con fibras elásticas que proceden de otros elementos intrapulmonares. Esta red de fibras elásticas no solo mantiene la permeabilidad de estas estructuras durante la inhalación, sino que también las protege frente al daño durante la distensión y permiten la espiración sin esfuerzo.

Alveolo

Los alveolos son pequeños sacos de aire que contienen los neumocitos de tipo I muy planos y los neumocitos de tipo II de mayor tamaño.

Cada **alveolo** es una evaginación de unos 200 μm de diámetro de los bronquiolos respiratorios, de los conductos alveolares y de los sacos alveolares (figs. 15.17 a 15.19). Los alveolos forman la unidad estructural y funcional del aparato respiratorio, porque sus delgadas paredes permiten el intercambio de CO_2 por O_2 entre el aire y la sangre de los capilares adyacentes. Aunque cada alveolo es una estructura pequeña, de unos 0,002 mm^3, su número total se aproxima a los 300 millones, lo que confiere al pulmón una consistencia similar a la de una esponja. Se calcula que el área total superficial de todos los alveolos disponibles para el intercambio de gas supera los 140 m^2 (el espacio aproximado de un apartamento de dos dormitorios de buen tamaño, o el de una pista de tenis para partidos de individuales).

Correlaciones clínicas

1. Las capas musculares lisas de los bronquiolos están controladas por el sistema nervioso parasimpático. Las cubiertas musculares lisas se contraen normalmente al final de la espiración y se relajan durante la inspiración. En los pacientes con **asma,** la cubierta muscular lisa sufre una contracción prolongada durante la espiración; de este modo, estos pacientes tienen dificultades para expulsar el aire de los pulmones. Los esteroides y los agonistas β_2 relajan el músculo liso bronquiolar y se utilizan con frecuencia para aliviar las crisis asmáticas.
2. El riesgo de asma en los niños pequeños disminuye con el consumo de leche y fruta, así como al tomar una dieta rica en huevos, verduras y cereales. Sin embargo, el consumo de comida rápida y «comida basura», especialmente rica en grasas trans, grasas saturadas, glúcidos y azúcares, aumenta la incidencia de asma en los niños.
3. Recientemente se ha publicado que las células musculares lisas bronquiolares poseen receptores gustativos en su sarcolema y que reconocen sabores amargos. Cuando se exponen al sabor amargo, estas células musculares lisas se relajan, lo que permite a los bronquiolos abrirse hasta el 90% de su diámetro máximo. Actualmente se está intentando aprovechar este hecho desarrollando sustancias inhaladas que incorporen componentes amargos para ayudar a los pacientes asmáticos a aliviar sus problemas respiratorios sin tener que recurrir a los esteroides y a los agonistas β_2.

Bronquiolos terminales

Los bronquiolos terminales forman la región más distal y pequeña de la porción conductora del aparato respiratorio.

Cada bronquiolo se subdivide hasta formar varios **bronquiolos terminales** más pequeños, de un diámetro menor de 0,5 mm, y constituyen el tramo final de la porción conductora del aparato respiratorio. El epitelio de los bronquiolos terminales está compuesto de células exocrinas bronquiolares y células cúbicas, algunas con cilios. La lámina propia es estrecha y consta de tejido conjuntivo fibroelástico rodeado de una o dos capas de células musculares lisas. Las fibras elásticas parten de la adventicia y, como en los bronquiolos, se unen a las fibras elásticas que proceden de otras estructuras del árbol bronquial. Los bronquiolos terminales se ramifican para dar lugar a los bronquiolos respiratorios.

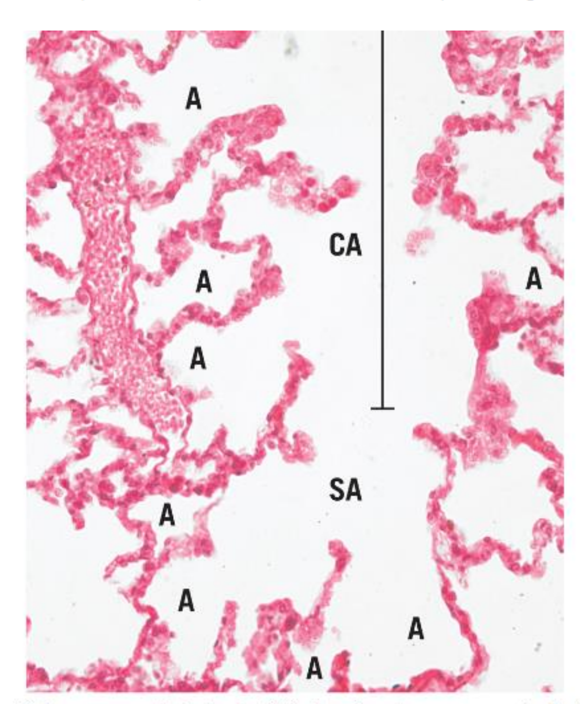


FIG. 15.17 Micrografía de alveolos (A) proyectándose en un conducto alveolar (CA), el cual se abre en un saco alveolar (SA) compuesto de varios alveolos (×270).

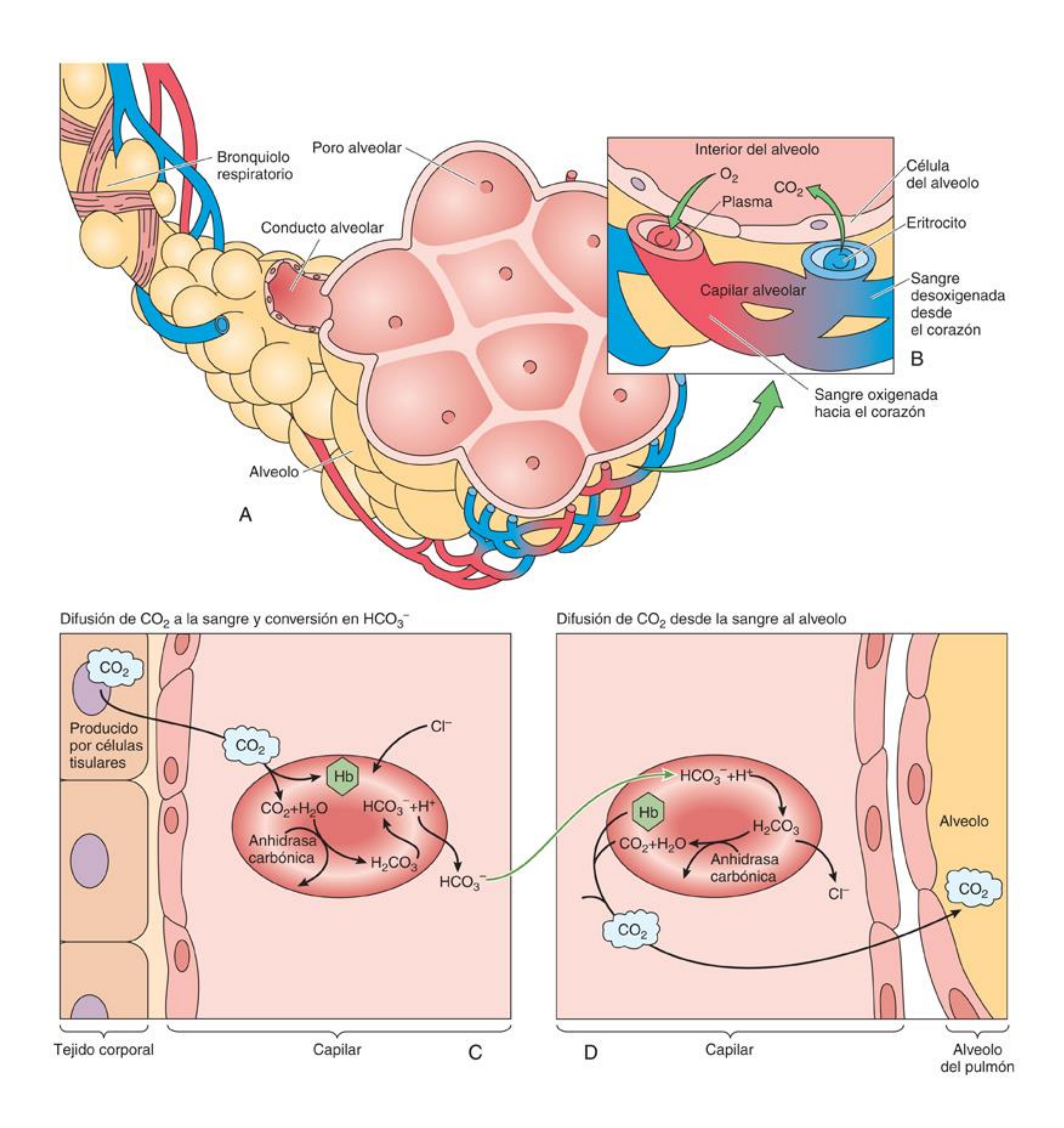


FIG. 15.18 Diagrama esquemático. (A) Bronquiolo respiratorio, saco alveolar, poro alveolar y alveolos. (B) Tabique interalveolar. (C) Captación del dióxido de carbono de los tejidos corporales por parte de los eritrocitos y del plasma. (D) Liberación de dióxido de carbono por los eritrocitos y del plasma en el pulmón. Compárese la parte A con las figuras 15.16 y 15.17, que muestran una micrografía del conducto alveolar.

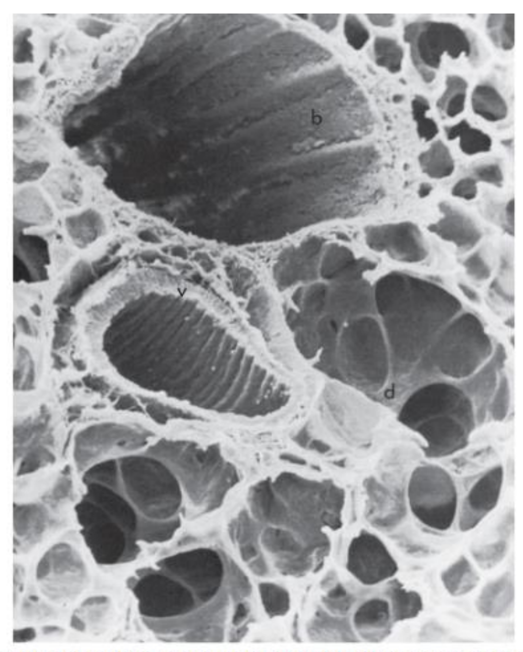


FIG. 15.19 Micrografía electrónica de barrido de un pulmón de rata que muestra un bronquiolo (b), una arteria pequeña (v) y alveolos (d), algunos de los cuales presentan poros alveolares. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Los alveolos están separados entre sí por **tabiques interalveolares** de varias anchuras que contienen diversas cantidades de elementos de tejido conjuntivo (fig. 15.20). De hecho, debido a su gran número, los alveolos presionan frecuentemente los unos contra los otros, y el intersticio de tejido conjuntivo del tabique interalveolar se elimina entre ellos. En estas zonas de contacto, los espacios aéreos de los dos alveolos pueden comunicarse entre sí a través del **poro alveolar (de Kohn),** cuyo diámetro varía entre 8 y 60 µm (v. figs. 15.19 y 15.21).

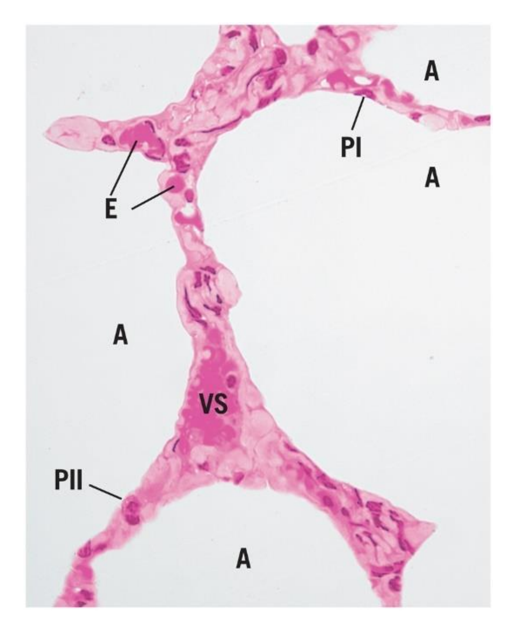


FIG. 15.20 Micrografía de varios alveolos (A) compuestos por neumocitos de tipo I (PI) y de tipo II (PII). El tabique interalveolar está ocupado por vasos sanguíneos (VS) muy pequeños, capilares continuos que alojan eritrocitos (E) y una escasa cantidad de tejido conjuntivo fibroelástico (×540).

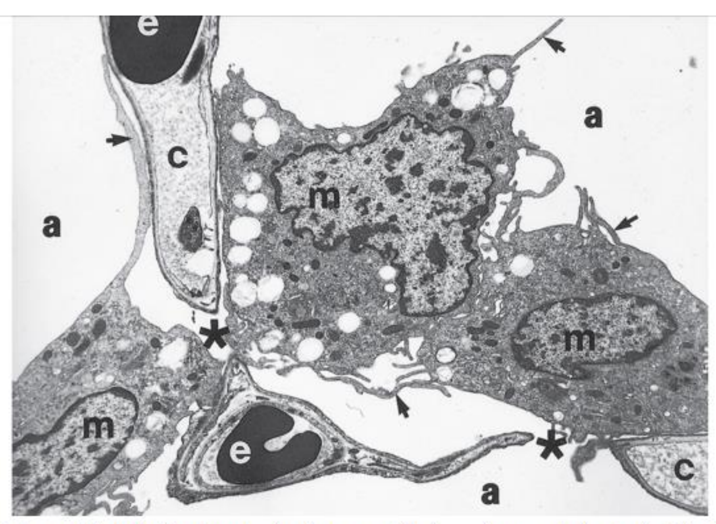


FIG. 15.21 Micrografía electrónica de transmisión del tabique interalveolar de un mono. Obsérvese la presencia de alveolos (a), eritrocitos (e) dentro de los capilares (c) y macrófagos alveolares (m). Son evidentes los filopodios *(flechas)*. Los *asteriscos* indican la presencia de poros alveolares. (Tomado de Maina JN. Morphology and morphometry of the normal lung of the adult vervet monkey *[Cercopithecus aethiops]*. *Am J Anat.* 1988;183: 258-267. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Estos poros actúan probablemente equilibrando la presión de aire dentro de los segmentos pulmonares. En la región entre alveolos adyacentes, donde los alveolos no se presionan entre sí, el tabique interalveolar es más ancho y está ocupado por un lecho capilar extenso compuesto de **capilares continuos,** irrigados por ramas de la arteria pulmonar y drenados por tributarias de la vena pulmonar. El tejido conjuntivo de este tabique interalveolar está enriquecido en fibras elásticas y fibras de colágeno de tipo III (reticulares).

Puesto que los alveolos y los capilares están compuestos de células epiteliales, están revestidos por una prominente lámina basal. Al contrario de lo que sucede en los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares, las aberturas de los alveolos asociadas a los sacos alveolares *carecen de células musculares lisas.* En su lugar, sus orificios están rodeados de fibras elásticas y, en especial, de fibras reticulares. Las paredes de los alveolos están compuestas principalmente de dos tipos de células: los neumocitos de tipo I y los neumocitos de tipo II, aunque los macrófagos (células del polvo) también se asocian a las paredes alveolares.

Neumocitos de tipo I

Alrededor del 95% de la superficie alveolar está compuesta de epitelio plano simple, cuyas células se conocen como **neumocitos de tipo I** (también llamados **células alveolares de tipo I** o **células alveolares planas [escamosas]**). Dado que las células de este epitelio son muy planas, su citoplasma puede tener tan solo 80 nm de amplitud (fig. 15.22). La región del núcleo es, como era de esperar, más abultada y alberga gran parte de la población de orgánulos, compuesta de un pequeño número de mitocondrias, algunas cisternas de RER y un modesto aparato de Golgi.

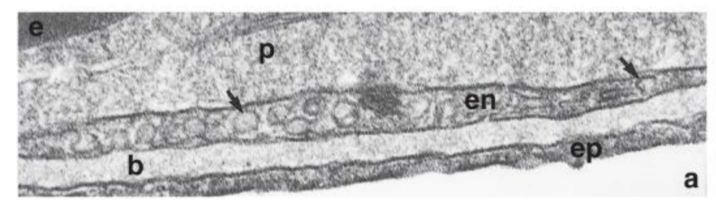


FIG. 15.22 Micrografía electrónica de transmisión de la barrera alveolocapilar (×71.250). Obsérvese la presencia del alveolo (a), los neumocitos de tipo I (ep), las láminas basales fusionadas (b), la delgada célula endotelial del capilar (en) con vesículas pinocíticas *(flechas)*, plasma (p) y eritrocitos (e) dentro de la luz capilar. (Tomado de Maina JN. Morphology and morphometry of the normal lung of the adult vervet monkey *[Cercopithecus aethiops]*. *Am J Anat.* 1988;183:258-267. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Los neumocitos de tipo I forman uniones herméticas entre sí, lo que impide la salida de líquido extracelular hacia la luz alveolar. La cara luminal de estas células está cubierta por una lámina basal bien desarrollada, que se extiende casi hasta el borde de los poros alveolares (de Kohn). El borde de cada poro alveolar está formado por la fusión de las membranas celulares de dos neumocitos de tipo I muy próximos que pertenecen a dos alveolos distintos. La cara luminal de los neumocitos de tipo I está recubierta por surfactante como se detalla en las siguientes secciones.

Neumocitos de tipo II

Aunque los **neumocitos de tipo II** (también conocidos como **células alveolares grandes, células septales** o **células alveolares de tipo II**) son más numerosos que los de tipo I, ocupan solo alrededor de un 5% de la superficie alveolar. Estas células de forma cúbica están interpuestas entre neumocitos de tipo I y forman uniones herméticas entre ellas. Su superficie apical en forma de cúpula sobresale en la luz del alveolo (fig. 15.23). Los neumocitos de tipo II se localizan habitualmente en regiones donde alveolos adyacentes están separados por un tabique (de ahí el nombre de *células septales*), y su superficie luminal está cubierta por la lámina basal.

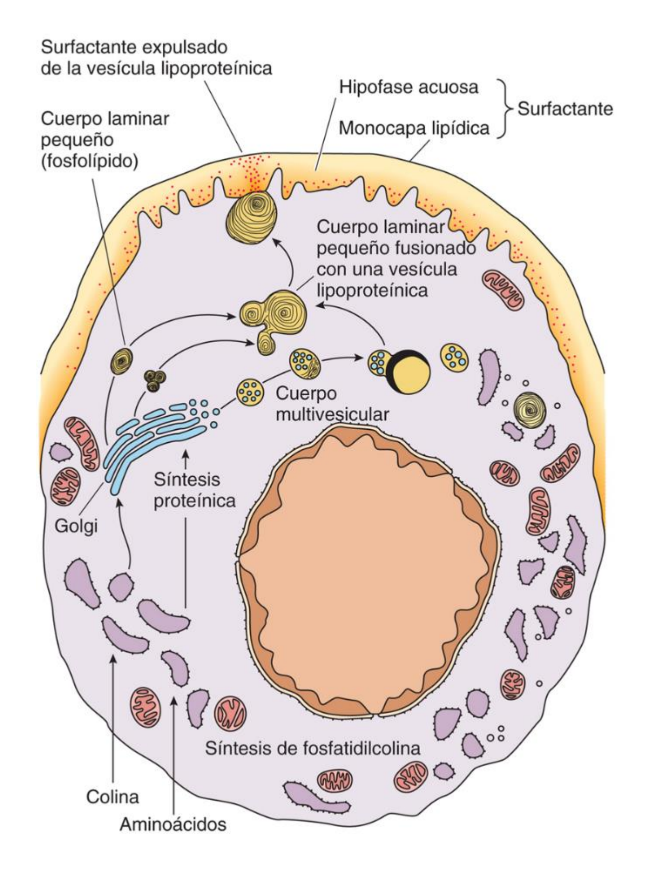


FIG. 15.23 Diagrama esquemático de un neumocito de tipo II. Compárese este dibujo con la micrografía electrónica del neumocito de tipo II de la figura 15.24.

Las micrografías electrónicas de los neumocitos de tipo II muestran microvellosidades apicales cortas. Tienen un núcleo en posición central, abundantes perfiles de RER, un aparato de Golgi bien desarrollado y mitocondrias. La característica más distintiva de estas células es la presencia de **cuerpos laminares** unidos a la membrana que contienen el **surfactante pulmonar,** el producto secretor de estas células.

El surfactante pulmonar, sintetizado en el RER de los neumocitos de tipo II, está compuesto sobre todo de dos fosfolípidos **–dipalmitoil fosfatidilcolina** y **fosfatidilglicerol**, **lípido neutro** y **colesterol**– y cuatro proteínas únicas, las **apoproteínas del surfactante SP-A, SP-B, SP-C** y **SP-D.** El surfactante se modifica en el aparato de Golgi y después se libera de la red *trans* del Golgi a las vesículas de secreción, conocidas como **cuerpos compuestos,** que son los precursores de los **cuerpos laminares** (fig. 15.24).

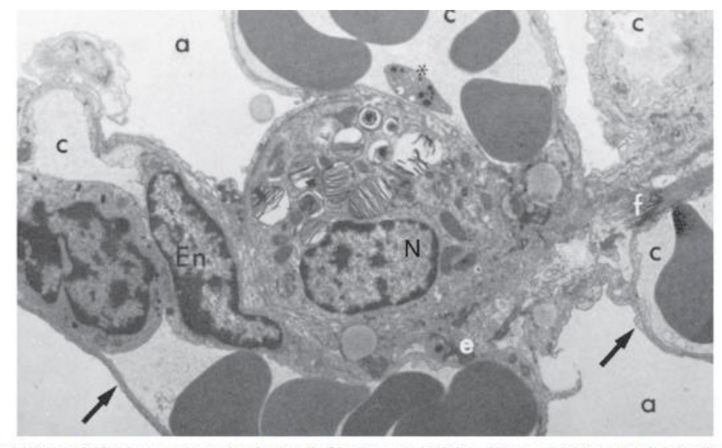


FIG. 15.24 Micrografía electrónica de transmisión de un neumocito de tipo II. Obsérvese el núcleo (N) en posición central rodeado por varios cuerpos laminares. *a*, alveolo; *c*, capilares; *e*, fibras elásticas; *En*, núcleo de la célula endotelial; *f*, fibras de colágeno. Las *flechas* indican la barrera alveolocapilar y el *asterisco*, una plaqueta. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

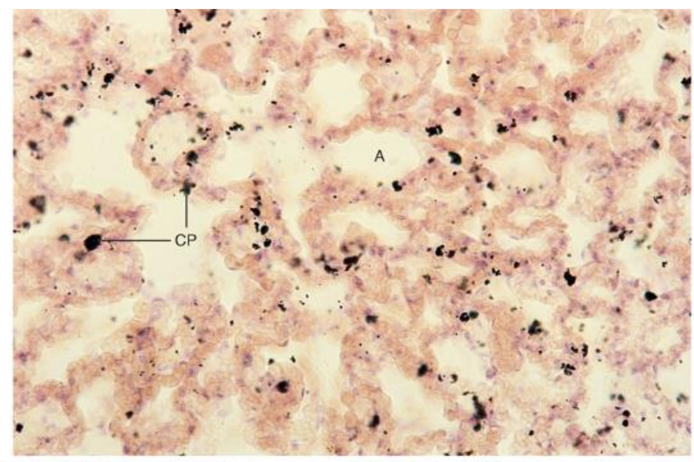


FIG. 15.25 Macrófagos alveolares (células del polvo) en el pulmón humano. Las células del polvo (CP) aparecen como puntos negros en la imagen porque han fagocitado partículas de polvo que estaban en los espacios aéreos del pulmón. *A*, alveolo (×270).

Correlaciones clínicas

En el nacimiento, los pulmones del lactante se expanden desde la primera inspiración de aire, y la presencia de surfactante pulmonar permite a los alveolos permanecer permeables. Los lactantes prematuros (los nacidos antes de los 7 meses de gestación) que aún no han producido surfactante (o que han producido una cantidad insuficiente) pueden tener una *insuficiencia respiratoria del recién nacido*. A estos recién nacidos se les trata con una combinación de surfactante sintético y un tratamiento glucocorticoide. El surfactante sintético actúa de inmediato reduciendo la tensión superficial, y los glucocorticoides estimulan los neumocitos de tipo II para que produzcan surfactante.

El surfactante se libera por exocitosis en la luz del alveolo. Aquí forma una red amplia en forma de enrejado conocida como **mielina tubular,** que se convierte en una película mononuclear separada en las porciones lipídica y proteínica. El lípido se introduce en la película fosfolipídica monomolecular formando una interfase con el aire (la **fase lipídica superficial**), y la proteína entra en la capa acuosa, la **fase acuosa inferior,** entre los neumocitos y la película fosfolipídica. El surfactante no solo disminuye la tensión superficial, lo que evita las atelectasias (el colapso del alveolo), sino que también dificulta *(pero no impide)* la entrada de líquido en el espacio aéreo alveolar. Lo fabrican continuamente los neumocitos de tipo II, aunque también es fagocitado y reciclado por los neumocitos de tipo II y, con menor frecuencia, por los macrófagos alveolares (células del polvo). Las apoproteínas SP-A y SP-D actúan como **opsoninas,** que, al unirse a microorganismos, los hacen más atractivos para que sean fagocitados por los macrófagos alveolares. Además, la SP-A controla la formación de surfactante por los neumocitos de tipo II. La SP-B y la SP-C actúan en pareja para organizar la estructura del surfactante, de modo que se propague a lo largo de la superficie alveolar a un ritmo rápido.

Además de producir y fagocitar el surfactante, los neumocitos de tipo II experimentan mitosis para regenerarse a sí mismos, así como a los neumocitos de tipo I.

Macrófagos alveolares (células del polvo)

Los macrófagos alveolares fagocitan partículas en la luz del alveolo, así como en los espacios interalveolares.

Los monocitos acceden al intersticio pulmonar, se convierten en **macrófagos alveolares (células del polvo),** migran entre los neumocitos de tipo I y entran en la luz del alveolo. Estas células fagocitan partículas, como el polvo, otras partículas y microorganismos inhalados, manteniendo un ambiente estéril dentro de los pulmones. Sin embargo, no son fagocitos tan ávidos como la mayoría de los demás macrófagos (v. figs. 15.21 y 15.25). Las células del polvo también ayudan a los neumocitos de tipo II a captar surfactante. Resulta interesante señalar que estas células son inusuales, en el sentido de que, al contrario que los macrófagos de otras regiones del organismo, están programadas para actuar como células antiinflamatorias. Aproximadamente 100 millones de macrófagos migran cada día desde los pulmones a los bronquios y son transportados desde aquí, junto con el moco, por la acción ciliar hasta la faringe para ser eliminados mediante deglución o expectoración. Algunos macrófagos alveolares, sin embargo, vuelven a entrar en el intersticio pulmonar y migran a los vasos linfáticos para salir de los pulmones.

Correlaciones clínicas

1. Los macrófagos alveolares de los pacientes con congestión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva contienen eritrocitos extravasados fagocitados. Estos macrófagos se denominan **células de la insuficiencia cardíaca.**
2. El **enfisema** es una enfermedad asociada habitualmente a las secuelas de la exposición prolongada al humo del tabaco u otros inhibidores de la proteína α_1-antitripsina. Esta proteína salvaguarda los pulmones frente a la destrucción de las fibras elásticas por la elastasa sintetizada por las células del polvo. En estos pacientes, la elasticidad del tejido pulmonar se reduce, y hay grandes sacos llenos de líquido que reducen la capacidad de intercambio de gases de la porción respiratoria del aparato respiratorio.

Tabique interalveolar

Como se indicó anteriormente, la región situada entre dos alveolos adyacentes se conoce como ***tabique interalveolar,*** que está recubierto por ambos lados de epitelio alveolar (v. fig. 15.21). El tabique interalveolar puede ser sumamente estrecho, y no albergar nada o solo un **capilar continuo** y su lámina basal, o puede ser algo más ancho e incluir elementos de tejido conjuntivo, como fibras de colágeno de tipo III y fibras elásticas, macrófagos, fibroblastos (y miofibroblastos), mastocitos y elementos linfoides.

Barrera alveolocapilar

La barrera alveolocapilar es esa región del tabique interalveolar que atraviesan el O_2 y el CO_2. Estos gases van desde la luz del vaso sanguíneo hasta la luz del alveolo y viceversa.

Las regiones más finas del tabique interalveolar donde se intercambian los gases se llaman ***barreras alveolocapilares*** (v. fig. 15.22). La barrera alveolocapilar más estrecha, donde el

neumocito de tipo I está en íntimo contacto con el recubrimiento endotelial del capilar y las láminas basales de los dos epitelios se fusionan, es el lugar más eficiente de intercambio de O_2 (en la luz alveolar) por CO_2 (en la sangre). Estas regiones están compuestas de las siguientes tres estructuras:

- Surfactante y neumocitos de tipo I.
- Las láminas basales fusionadas de los neumocitos de tipo I y de las células endoteliales de los capilares.
- Células endoteliales del capilar continuo.

Intercambio de gases entre los tejidos y los pulmones

En los pulmones, el O_2 se intercambia por el CO_2 transportado por la sangre. En los tejidos corporales, el CO_2 se intercambia por el O_2 transportado por la sangre.

Durante la inspiración, el aire que contiene oxígeno entra en los espacios alveolares del pulmón. Debido a que el área superficial total de los alveolos supera los 140 m^2 y que el volumen total de sangre en todos los capilares de los pulmones en cualquier momento no es mayor de 140 ml, el espacio disponible para la difusión de los gases es enorme. Además, el diámetro de los capilares es lo suficientemente pequeño como para que los eritrocitos puedan viajar en una sola fila, con lo que el oxígeno puede alcanzar a cada eritrocito en todo su perímetro, usando toda su área superficial para intercambiar gases. El oxígeno difunde a través de la barrera alveolocapilar para entrar en la luz de los capilares y se une a la porción **hemo** de la hemoglobina del eritrocito, formando **oxihemoglobina.** El CO_2 abandona la sangre, difunde a través de la barrera alveolocapilar hasta la luz del alveolo y sale de los espacios alveolares en forma de aire rico en CO_2 que se espira. El paso de O_2 y CO_2 a través de la barrera alveolocapilar se debe a la difusión pasiva en respuesta a las presiones parciales de estos gases dentro de la sangre y de la luz alveolar (v. también el apartado «Hemoglobina» en el capítulo 10). La captación del dióxido de carbono desde los tejidos corporales por los eritrocitos y el plasma y la liberación del dióxido de carbono por los eritrocitos y el plasma en el pulmón se representa en la figura 15.18.

Correlaciones clínicas

La hemoglobina tiene además dos lugares de unión para el **óxido nítrico (NO),** una sustancia neurotransmisora que, cuando se libera de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, relaja las células musculares lisas vasculares con la consiguiente dilatación de los vasos sanguíneos. La hemoglobina, S-nitrosilada (lugar de unión 1) por el NO producido por los vasos sanguíneos del pulmón, lleva el NO unido a las arteriolas y metaarteriolas de los tejidos, donde se libera el NO y produce vasodilatación. De esta manera, la hemoglobina no solo contribuye a modular la presión sanguínea, sino que también facilita un intercambio más eficiente del O_2 por CO_2. Además, una vez que el O_2 abandona la porción hemo de la hemoglobina para oxigenar los tejidos, el NO ocupa su lugar en los átomos de hierro (lugar de unión 2) y es transportado a los pulmones, donde se libera en el interior de los alveolos para espirarse con el CO_2.

Cavidades pleurales y mecanismo de la ventilación

La alteración del volumen de las cavidades pleurales mediante la acción muscular es responsable del movimiento de los gases hacia dentro y fuera del aparato respiratorio.

La caja torácica está separada en tres regiones: las cavidades torácicas izquierda y derecha, y el mediastino, localizado en el centro. Cada cavidad torácica está recubierta por una membrana serosa, la **pleura,** compuesta de epitelio plano simple y de tejido conjuntivo subseroso. La pleura puede visualizarse como un balón inflado; a medida que se desarrolla el pulmón, empuja a esta membrana serosa, como si un puño estuviera empujando contra la superficie de un balón. De esta forma, una porción de la pleura, la **pleura visceral,** cubre el pulmón y se adhiere a él; el resto de la pleura, la **pleura parietal,** recubre las paredes de la cavidad torácica y se adhiere a ellas.

El espacio que queda entre las pleuras visceral y parietal (dentro del balón) se conoce como ***cavidad pleural.*** Este espacio contiene una cantidad pequeña de líquido seroso (producido por las membranas serosas) que permite que los pulmones se muevan prácticamente sin fricción durante la **ventilación** (respiración), lo que implica la introducción de aire en los pulmones (inhalación) y su extracción (espiración).

La **inhalación** es un proceso que precisa energía, porque exige la contracción del diafragma, los músculos intercostales, escalenos y otros músculos respiratorios accesorios. A medida que estos músculos se contraen, el volumen de la caja torácica se expande. Como la pleura parietal está fuertemente unida a las paredes de la caja torácica, las cavidades pleurales también aumentan de volumen y, en consecuencia, la presión dentro de las cavidades pleurales disminuye. La presión diferencial entre la presión atmosférica fuera del cuerpo y la presión dentro de las cavidades pleurales dirige el aire a los pulmones. Con la entrada de aire, los pulmones se expanden, estirando la red de fibras elásticas del intersticio pleural, y la pleura visceral se acerca a la pleura parietal, lo que reduce el volumen de las cavidades pleurales y de este modo aumenta la presión dentro de las cavidades pleurales.

Para que tenga lugar la **espiración,** los músculos respiratorios (y los accesorios) se relajan, lo que reduce el volumen de las cavidades pleurales, con el consiguiente incremento de la presión dentro de las cavidades pleurales. Además, las fibras elásticas estiradas vuelven a su longitud de reposo, lo que saca el aire de los pulmones. De este modo, la espiración normal no requiere energía. En la espiración forzada también se contraen los músculos intercostales internos y abdominales, lo que reduce el volumen de la cavidad pleural y fuerza a una cantidad adicional de aire a abandonar los pulmones.

Correlaciones clínicas

En los pacientes afectados de **poliomielitis,** los músculos de la respiración pueden debilitarse tanto que los músculos accesorios se hipertrofien y se responsabilicen de elevar la caja torácica. En otras enfermedades, como la **miastenia grave** y el **síndrome de Guillain-Barré,** la debilidad de los músculos respiratorios y accesorios puede conducir a una insuficiencia respiratoria y a la muerte, aunque los pulmones funcionen normalmente.

Estructura macroscópica de los pulmones

El pulmón izquierdo tiene dos lóbulos y el derecho tiene tres lóbulos.

El pulmón izquierdo se subdivide en dos lóbulos y el pulmón derecho se subdivide en tres lóbulos. Cada pulmón tiene una muesca medial, el **hilio,** por donde entran los bronquios primarios, las arterias bronquiolares y las arterias pulmonares, y salen las venas bronquiolares, las venas pulmonares y los vasos linfáticos. Este grupo de vasos y la vía respiratoria que entra en el hilio constituyen la **raíz** del pulmón.

Cada lóbulo se subdivide en varios **segmentos broncopulmonares** servidos por un bronquio intrapulmonar (segmentario) terciario. A su vez, los segmentos broncopulmonares se subdividen en muchos **lóbulos,** cada uno servido por un bronquiolo. Los lóbulos están separados por tabiques de tejido conjuntivo, en los cuales viajan los vasos linfáticos y las tributarias de las venas pulmonares. Las ramas de las arterias bronquiales y pulmonares siguen a los bronquiolos en su paso a través del centro del lóbulo.

Aporte vascular y linfático pulmonar

Las arterias pulmonares aportan sangre desoxigenada a los pulmones procedente del lado derecho del corazón con un flujo de 5 l/min. Las ramas de estos vasos siguen los bronquios hasta los lóbulos del pulmón (v. fig. 15.11). Cuando alcanzan los bronquiolos respiratorios, estos vasos forman una extensa red capilar pulmonar compuesta estrictamente de **capilares continuos.** Como estos capilares solo tienen 8 μm de diámetro, los eritrocitos, como se indicó anteriormente, se siguen unos a otros en una sola fila a través de ellos, lo que reduce el espacio que los gases tienen que atravesar y maximiza la exposición de los eritrocitos al oxígeno.

La sangre en el lecho capilar se oxigena y después drena en venas de un diámetro cada vez mayor. Estas tributarias de la vena pulmonar transportan sangre oxigenada y viajan en los tabiques que hay entre los lóbulos pulmonares. De este modo, las venas siguen una vía diferente a la de las arterias hasta que alcanzan el vértice del lóbulo, donde acompañan a los bronquios hasta el hilio del pulmón para transportar sangre oxigenada al lado izquierdo del corazón.

Las **arterias bronquiales,** que son ramas de la aorta torácica, llevan sangre cargada de nutrientes y de oxígeno al árbol bronquial, los tabiques interlobulares y la pleura. Muchas de las ramas pequeñas se anastomosan con las del sistema pulmonar. Otras drenan en tributarias de las **venas bronquiales,** que retornan la sangre al sistema venoso de la ácigos.

El pulmón tiene un drenaje linfático dual, un sistema superficial de vasos en la pleura visceral y una red profunda de vasos en el intersticio pulmonar, pero estos sistemas tienen numerosas interconexiones. El sistema superficial de vasos linfáticos forma varios vasos grandes, que drenan en los ganglios linfáticos hilares (broncopulmonares) en la raíz de cada pulmón. La red profunda está organizada en tres grupos que siguen a las arterias pulmonares, las venas pulmonares y el árbol bronquial hasta el nivel de los bronquiolos respiratorios. Todas estas redes drenan en los ganglios linfáticos hiliares en la raíz de cada pulmón. Los vasos linfáticos eferentes de estos ganglios linfáticos llevan la linfa al conducto torácico o al conducto linfático derecho, que devuelven la linfa a la unión entre las venas yugular interna y subclavia de los lados izquierdo y derecho, respectivamente.

Defensa inmunitaria de la mucosa del aparato respiratorio

El aparato respiratorio posee su propio sistema inmunitario regional, el **tejido linfoide asociado al bronquio** (**BALT,** *bronchus-associated lymphoid tissue*), que crea una barrera frente a la invasión de varios microorganismos patógenos en su ambiente inmediato mientras mantiene un equilibrio entre la organización de la defensa frente a los microorganismos patógenos invasores e «ignora» la presencia de varios microorganismos comensales y simbióticos. La barrera que establece el aparato respiratorio tiene que ver con los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Los componentes de estos sistemas son la amígdala faríngea; los folículos y ganglios linfáticos bronquiolares; el epitelio nasal/faríngeo/traqueal/bronquial/bronquiolar y el moco que contiene **péptidos antimicrobianos** y que recubre su superficie luminal; el tejido linfático y las células linfocíticas subepiteliales (incluidas las células dendríticas); los anticuerpos humorales (IgA, IgG, IgE), y las proteínas del surfactante SP-A y SP-D.

Aunque este aspecto particular del sistema inmunitario regional se denomina *bronquiolar,* también incluye a los alveolos, donde hay **respuestas inmunitarias innatas,** pero están finamente moduladas para asegurar que no se provoque inflamación, un proceso que interferiría en el intercambio de gases. Como no se produce moco en la porción respiratoria del aparato respiratorio, es la presencia de algunas proteínas del surfactante la que actúa como componente del proceso inmunitario innato. Algunos de estos componentes del surfactante se unen a moléculas glucídicas, patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos que se expresan en la superficie de estos microorganismos, con lo que opsonizan a estos microorganismos patógenos y así los marcan para su fagocitosis por los macrófagos (células del polvo). Otras, como SP-A, impiden que receptores de tipo Toll activen las células del polvo, mientras que el SP-D disminuye la actividad fagocítica de estas células.

La **inmunidad adaptativa** del BALT depende de las células plasmáticas y de los linfocitos T. Las **células plasmáticas** se reclutan en el tejido conjuntivo subepitelial gracias a quimiocinas liberadas por el epitelio respiratorio; las células plasmáticas secretan IgA, que pasa a través del epitelio hacia la luz de la porción conductora del aparato respiratorio, donde se une a algunos antígenos y los inactiva. Parte de la IgE la producen y liberan las células plasmáticas, pero permanece en el tejido conjuntivo, donde se une a los mastocitos desencadenando respuestas inflamatorias. Las respuestas del linfocito T se deben a las actividades de las **células dendríticas** que proyectan sus prolongaciones hacia la luz del sistema bronquiolar de las vías respiratorias y secuestran antígenos. Estas células dendríticas migran entonces a la amígdala faríngea, los ganglios linfáticos bronquiales y los folículos y presentan sus epítopos a los linfocitos T que residen en esas estructuras para desencadenar una respuesta inmunitaria celular.

Inervación pulmonar

La cadena torácica de ganglios simpáticos proporciona fibras simpáticas, y el nervio vago proporciona fibras parasimpáticas a los músculos lisos del árbol bronquial. Las **fibras simpáticas** (adrenérgicas β) producen una *relajación* de los músculos lisos bronquiales y de este modo una broncodilatación (mientras provocan una constricción de los vasos sanguíneos pulmonares, conocida como «respuesta paradójica»). Las **fibras parasimpáticas** son colinérgicas; provocan la *contracción* de los músculos lisos bronquiales causando broncoconstricción. Las fibras no adrenérgicas no colinérgicas también viajan con el nervio vago, lo que produce una broncodilatación al liberar NO cerca del músculo liso bronquial, lo que induce su relajación.

En ocasiones se establecen sinapsis con neumocitos de tipo II, lo que indica la posibilidad de que exista cierto control neural sobre la producción de surfactante pulmonar.

Correlaciones clínicas

Se ha demostrado, al menos en ratones, que los canales catiónicos que detectan el estiramiento, compuestos por la proteína transmembrana **Piezo2,** están presentes en las terminaciones nerviosas de las fibras nerviosas pulmonares. Estos canales se abren cuando los pulmones se estiran durante la inspiración y les impiden inflarse en exceso. Los individuos con mutaciones en el gen de la Piezo2 no solo manifiestan trastornos respiratorios, sino también alteraciones en las sensaciones táctiles y de propiocepción.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 15.26 a 15.29.

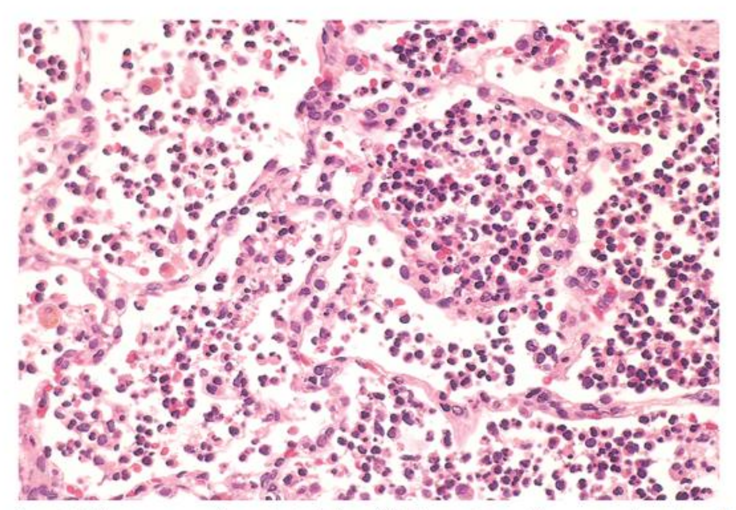


FIG. 15.26 Micrografía del pulmón de un individuo con neumonía aguda bacteriana. Obsérvense los capilares congestionados en los tabiques interalveolares, así como el gran número de neutrófilos que ocupan los espacios aéreos alveolares. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:705.)

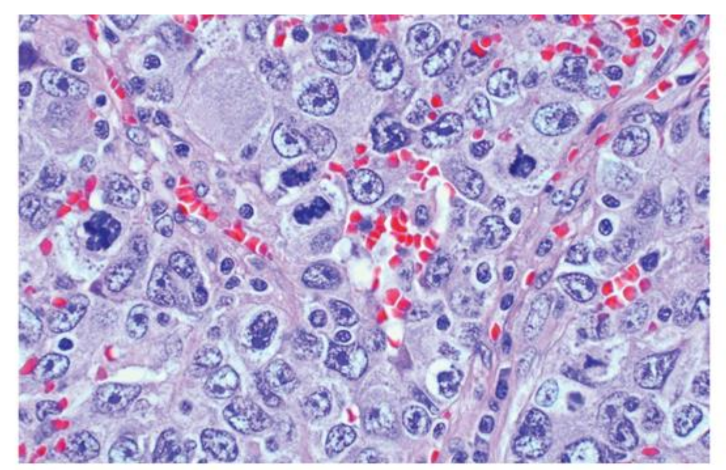


FIG. 15.27 Micrografía del pulmón de un individuo con carcinoma de células grandes. Obsérvense las células tumorales grandes y polimorfas y la ausencia de diferenciación glandular. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:715.)

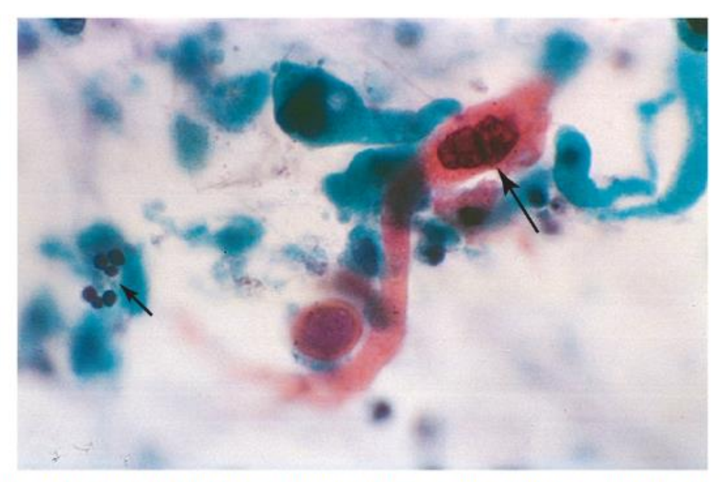


FIG. 15.28 Micrografía de un esputo característico de un individuo con cáncer de pulmón. Obsérvese el núcleo densamente teñido, propio de un carcinoma plano (escamoso) queratinizado *(flecha larga)*. El tamaño de la célula cancerosa es evidente comparado con el de un neutrófilo normal *(flecha corta)*. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:717.)

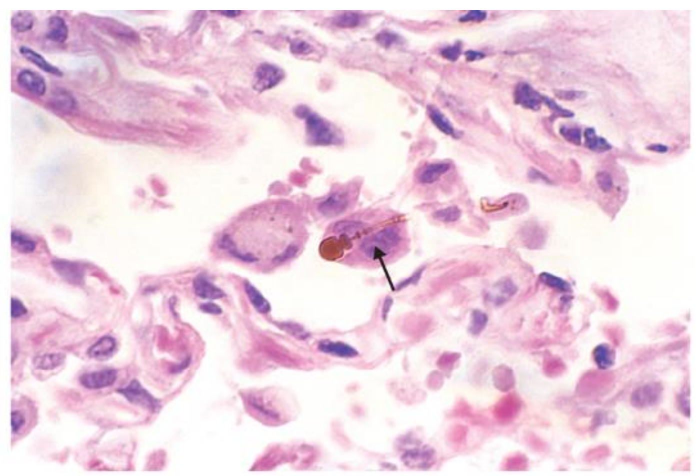


FIG. 15.29 Micrografía del pulmón de un sujeto con asbestosis. Obsérvese el cuerpo de amianto *(flecha)* caracterizado por su aspecto de cuentas de collar y con los extremos en forma de pomo. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:691.)

Instrucciones del laboratorio de histología: aparato respiratorio

Cavidad nasal

Una micrografía a bajo aumento de la porción cartilaginosa del tabique nasal muestra el esqueleto de cartílago hialino con el pericondrio celular y fibroso. La lámina propia es un tejido conjuntivo sumamente vascularizado que alberga glándulas seromucosas. El epitelio pseudoestratificado (E) cubre la lámina propia (v. fig. 15.1, CH, PC, PF, VS, Gl, E). A mayor aumento se aprecian los cilios que sobresalen hacia la cavidad nasal. Los conductos de las glándulas seromucosas de la lámina propia atraviesan el epitelio cilíndrico pseudoestratificado para llevar su producto secretor a la cavidad nasal. El tejido conjuntivo de la lámina propia contiene muchos vasos sanguíneos (v. fig. 15.2, *punta de flecha,* L, C, Gl, E, LP, VS).

La región olfatoria de la cavidad nasal está revestida de un epitelio olfatorio cuyos cilios olfatorios sobresalen en la cavidad nasal. Las células basales y las células olfatorias del epitelio son fáciles de identificar, ya que los núcleos se localizan basalmente y a media altura del epitelio, respectivamente. La lámina propia posee una rica vascularización y está bien provista de glándulas de Bowman (v. fig. 15.3, Ci, CB, CO, LP).

Laringe

A muy bajo aumento, la sección frontal de la laringe revela parte de su anatomía macroscópica, así como su aspecto histológico. Las tres cavidades de la laringe, el ventrículo localizado en el centro, el vestíbulo localizado en la parte superior y la cavidad infraglótica situada en la parte inferior, son fácilmente reconocibles. El ventrículo es un receso profundo entre el pliegue ventricular situado en la parte superior (conocido también como cuerda vocal falsa) y el pliegue vocal colocado inferiormente, que alberga la cuerda vocal verdadera. Los músculos vocales que regulan la tensión aplicada sobre las cuerdas vocales son las fibras mediales de los músculos tiroaritenoideos derecho e izquierdo. La mucosa de la laringe alberga glándulas seromucosas (v. fig. 15.6, ventrículo, PVe, PV, MV, Gl).

Tráquea

Una imagen a bajo aumento de la tráquea muestra los cilios que sobresalen del epitelio cilíndrico pseudoestratificado. Las numerosas células caliciformes del epitelio, junto con las glándulas seromucosas y mucosas de la submucosa, producen una enorme cantidad de mucinógeno, el cual se convierte en mucina al hidratarse y en moco cuando se entremezclan otras sustancias. Los anillos en C de la tráquea están compuestos de cartílago hialino con su pericondrio (v. fig. 15.7, Ci, L, CC, GM, CH, PC). A gran aumento son claramente evidentes los cilios, las células caliciformes y las células basales del epitelio pseudoestratificado. Obsérvese que esta sección de la tráquea carece de glándulas y que el grosor de la lámina propia y de la submucosa es menor. La localización de los vasos sanguíneos no puede atribuirse con claridad y, por lo tanto, pueden estar en la submucosa o en la adventicia. Los condrocitos del anillo en C, así como el pericondrio celular y fibroso, se localizan en la adventicia de la tráquea (v. fig. 15.8, *punta de flecha,* CC, *flecha,* VS, Ch, PC, PF).

Bronquio intrapulmonar (secundario)

A bajo aumento resulta fácil identificar las diversas capas del bronquio intrapulmonar. La luz está revestida por un epitelio respiratorio y la interfase de la lámina propia y la submucosa está ocupada por haces en espiral de músculo liso que sustituyen al músculo traqueal localizado posteriormente, en los dos extremos de los anillos en C. El cartílago hialino del bronquio intrapulmonar está compuesto de placas de cartílago hialino que envuelven por completo esta estructura. Obsérvese que está inmerso en el tejido pulmonar, que es la razón de su denominación como bronquio secundario (v. fig. 15.12, L, E, ML, CH, tejido pulmonar).

Bronquiolo

Un bronquiolo de mayor calibre visto a bajo aumento muestra que el epitelio que reviste su luz no contiene células caliciformes, lo que indica que no es un bronquiolo primario. Posee una capa delgada de músculo liso recubierta por una delgada capa de tejido conjuntivo. La totalidad de la estructura está rodeada de tejido pulmonar, cuyos alveolos son claramente evidentes (v. fig. 15.14, E, L, ML, A). Un bronquiolo de menor calibre visto a aumento medio muestra que su luz está revestida por un epitelio cúbico simple compuesto por células cúbicas y células club. Obsérvese que el bronquiolo está acompañado por una arteriola pequeña y que el tejido pulmonar posee numerosos macrófagos (células del polvo) que fagocitan materia particulada oscura (v. fig. 15.15, L, CB, CC, Ar, *flechas*).

Bronquiolo respiratorio, conducto alveolar, saco alveolar y alveolo

Una micrografía a bajo aumento de un bronquiolo respiratorio muestra alveolos ocasionales interrumpiendo su pared. Cada bronquiolo respiratorio finaliza en una serie de conductos alveolares, estructuras que carecen de pared. En su lugar, posee evaginaciones a lo largo de toda su longitud (v. fig. 15.16, R, A). A mayor aumento, el conducto alveolar muestra las evaginaciones de los alveolos a lo largo de toda su longitud y que el conducto alveolar finaliza en uno o más sacos alveolares que están compuestos por varios alveolos (v. fig. 15.17, CA, A, AS). Los alveolos contienen los neumocitos de tipo I y II. Los alveolos adyacentes están separados por tabiques interalveolares de diferente grosor que albergan vasos sanguíneos pequeños y capilares, así como macrófagos alveolares (células del polvo) y elementos del tejido conjuntivo (v. fig. 15.20, A, PI, PII, VS). En función de la calidad del aire, un conjunto de macrófagos alveolares pueden contener partículas de polvo fagocitadas que rodean los alveolos (v. fig. 15.25, CP, A).

Preguntas de revisión

1. Un paciente es trasladado a urgencias porque está sangrando desde el área de Kiesselbach. La sangre está emanando de:

    a. conducto auditivo externo
    b. labio
    c. fosa nasal
    d. recto
    e. uretra

2. Las células olfatorias poseen cilios olfatorios cuyos extremos distales poseen:

    a. brazos de dineína
    b. nueve dobletes periféricos
    c. dos dobletes centrales
    d. dos singletes centrales
    e. dos singletes centrales y nueve dobletes periféricos

3. Un paciente acude a su alergólogo por cefalea, dolor por debajo de los ojos, dolor de muelas que afecta a la dentadura superior y malestar general. El alergólogo concluye que el paciente padece una infección de:

    a. los senos frontales
    b. los senos maxilares
    c. los senos esfenoidales
    d. los senos etmoidales
    e. la laringe

4. ¿De qué son responsables los neumocitos de tipo II?

    a. regeneración del epitelio alveolar
    b. fagocitosis de polvo
    c. formación de la barrera alveolocapilar
    d. síntesis de mucinógeno
    e. intercambio gaseoso

5. Las paredes de los bronquiolos tienen:

    a. un anillo en C de cartílago en su submucosa
    b. placas de cartílago en su adventicia
    c. ausencia de cartílago en su pared
    d. ausencia de fibras elásticas
    e. un epitelio pseudoestratificado

6. ¿Cuál de las estructuras siguientes pertenece a la porción respiratoria (en oposición a la porción conductora) del aparato respiratorio?

    a. saco alveolar
    b. bronquio primario
    c. bronquio secundario
    d. tráquea
    e. bronquiolo terminal

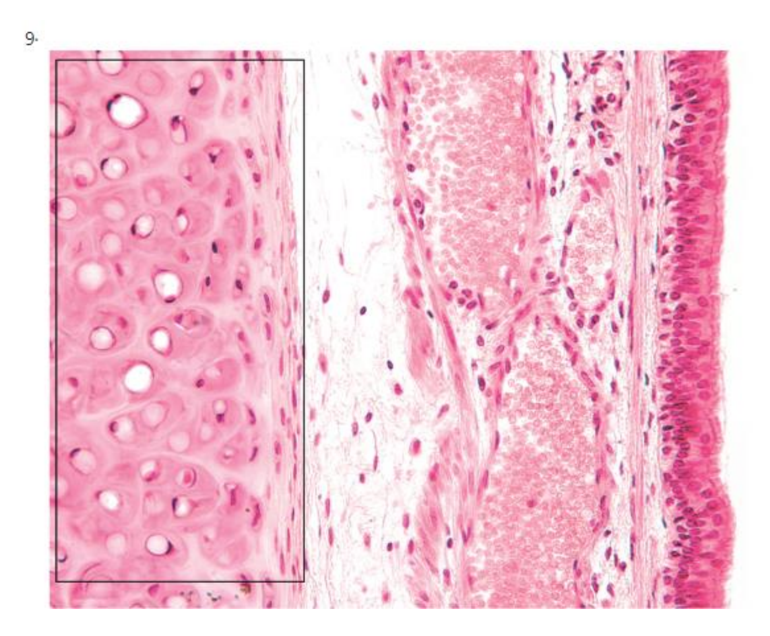
7. El oxígeno y el dióxido de carbono se intercambian entre la sangre y el aire a través de los siguientes tipos celulares:

a. solamente neumocitos de tipo I
b. neumocitos de tipo I y células endoteliales
c. neumocitos de tipo I y II
d. solamente neumocitos de tipo II
e. células exocrinas bronquiolares y células endoteliales

8. Un bebé que acaba de nacer presenta dificultad respiratoria del recién nacido y se le administran glucocorticoides para estimular:

a. la contracción del músculo liso bronquiolar.
b. la contracción del diafragma
c. la función de los neumocitos de tipo I
d. la función de los neumocitos de tipo II
e. la función de las células del polvo

9.



Identifique la estructura situada dentro del rectángulo:
a. cartílago elástico de la epiglotis
b. fibrocartílago del disco intervertebral
c. placa cartilaginosa del bronquio secundario
d. anillo en C de la tráquea
e. placa epifisaria del hueso en crecimiento

Respuestas

1. C. El paciente padece una hemorragia nasal. El área de Kiesselbach es la región anteroposterior del tabique nasal. Es la región de anastomosis del aporte arterial de la mucosa nasal. La hemorragia puede detenerse aplicando presión sobre la zona o taponando la cavidad nasal con algodón.
2. D. Los cilios de las células olfatorias son largos e inmóviles y comienzan por un par de singletes centrales rodeados de nueve dobletes periféricos, pero cerca del extremo distal de los cilios solo hay un par de singletes centrales. Los cilios de las células olfatorias no poseen brazos de dineína.
3. B. El paciente padece una sinusitis maxilar, ya que los síntomas consisten en dolor por debajo de los ojos que afecta a la arcada dental superior. Una infección del seno frontal tendría cefalea por encima de los ojos. Las infecciones del seno esfenoidal constan de dolor en la parte posterior de la cabeza y también en la frontal. Una infección del seno etmoidal consistiría en «cefaleas intensas» en la porción media de la cara y dolor entre los ojos. La laringitis se reconoce por voz ronca y regiones rojizas en la parte posterior de la garganta.
4. A. Los neumocitos de tipo II actúan en la regeneración del epitelio alveolar, así como en la formación de surfactante pulmonar. La fagocitosis de polvo es una de las funciones de las células del polvo, los macrófagos que residen en los pulmones. La barrera alveolocapilar está formada por el endotelio capilar, las láminas basales fusionadas del neumocito de tipo I y el endotelio, el citoplasma atenuado del neumocito de tipo I, así como el surfactante pulmonar. El mucinógeno se sintetiza en las células caliciformes del epitelio respiratorio y en la barrera alveolocapilar se produce el intercambio gaseoso.

5. C. Los bronquiolos son estructuras tubulares muy pequeñas que carecen de cartílagos en sus paredes. Su luz permanece permeable gracias a las fibras elásticas que están unidas a su perímetro externo. Están revestidos de epitelio cúbico simple (y en los bronquiolos más grandes por epitelio cilíndrico simple).
6. A. La porción respiratoria del aparato respiratorio se define como la región donde se produce el intercambio gaseoso. Está compuesta por los bronquiolos respiratorios, el conducto alveolar, el saco alveolar y los alveolos. La porción conductora del aparato respiratorio transporta el aire a la porción respiratoria. En la porción conductora del aparato respiratorio no se produce intercambio gaseoso.
7. B. La barrera alveolocapilar más estrecha está compuesta solamente por las células endoteliales, las láminas basales fusionadas, los neumocitos de tipo I y el surfactante pulmonar.
8. D. Los recién nacidos con dificultad respiratoria son incapaces de producir la suficiente cantidad de surfactante para mantener permeables los alveolos y los conductos alveolares. Se les administran glucocorticoides para estimular los neumocitos de tipo II para sintetizar surfactante. Los músculos lisos bronquiolares y el diafragma se contraen con normalidad. Los neumocitos de tipo I son muy delgados y permiten el intercambio gaseoso y las células caliciformes actúan sin problema.
9. D. El cartílago hialino situado dentro del rectángulo es el anillo en C de la tráquea. Esta no es una micrografía del cartílago elástico ni de fibrocartílago. Las placas de cartílago de un bronquio secundario tienen un perfil irregular. Las placas epifisarias de un hueso en crecimiento no tienen un aspecto uniforme.

16: Aparato digestivo: cavidad bucal

El aparato digestivo, formado por la cavidad bucal, el tubo digestivo y las glándulas asociadas, participa en la ingestión, la masticación, la deglución, la digestión y la absorción de la comida, así como en la eliminación de los restos indigeribles. Las regiones del aparato digestivo están modificadas y tienen estructuras especializadas para realizar estas tareas tan diversas.

En este capítulo y en los dos siguientes se detallan la histología y las funciones de las partes que componen el aparato digestivo. Este detalla la cavidad bucal y su contenido; el capítulo 17 describe el tubo digestivo (esófago, estómago, intestinos delgado y grueso, recto y ano), incluidas sus glándulas intramurales, y en el capítulo 18 se consideran las glándulas del aparato digestivo que son externas al tubo digestivo (glándulas salivales principales, páncreas, hígado y vesícula biliar).

Mucosa bucal: introducción

La mucosa bucal está formada por un epitelio humidificado, plano y estratificado, y un tejido conjuntivo subyacente colagenoso denso e irregular. Hay tres categorías de mucosa bucal: mucosa de revestimiento, mucosa masticatoria y mucosa especializada.

La **mucosa bucal** reviste la cavidad bucal y está compuesta por un **epitelio plano (escamoso) estratificado (queratinizado, paraqueratinizado** o **no queratinizado)** humidificado y un tejido conjuntivo subyacente. Las regiones de la cavidad bucal que están expuestas a considerables fuerzas de fricción y cizallamiento (la encía, la superficie dorsal de la lengua y la bóveda del paladar) están revestidas o cubiertas por una **mucosa masticatoria** compuesta de un epitelio plano estratificado paraqueratinizado o completamente queratinizado con un tejido conjuntivo colagenoso subyacente, denso e irregular. El resto de la cavidad bucal está revestida o cubierta por una **mucosa de revestimiento** compuesta de un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que descansa sobre un tejido conjuntivo colagenoso más denso e irregular (tabla 16.1). Se dice que las regiones de la mucosa bucal que contienen los botones gustativos en su epitelio (superficie dorsal de la lengua y parches en el velo del paladar y la faringe) están cubiertos por una **mucosa especializada,** preparada para percibir el sabor.

Tabla 16.1

Resumen de las características histológicas de la mucosa bucal

Región mucosa	Tipo de epitelio/mucosa	Altura de la papila de TC	Comentarios especiales
LABIO			
Cara cutánea	Plano estratificado queratinizado	Media	Pelo, glándulas sebáceas y sudoríparas
Borde bermellón	Plano estratificado queratinizado	Alta	Pocas glándulas sebáceas (¿?)
Cara mucosa	Plano estratificado no queratinizado	Media	Glándulas salivales mucosas menores (mixtas) y gránulos de Fordyce
MEJILLA			
Cara cutánea	Plano estratificado queratinizado	Media	Pelo, glándulas sebáceas y sudoríparas
Cara mucosa	Plano estratificado no queratinizado	Media	Glándulas salivales mucosas menores (¿mixtas?) y gránulos de Fordyce
ENCÍA			
Libre y unida	Mucosa masticatoria	Alta	Unida estrechamente al periostio
Del surco	Mucosa de revestimiento	Baja	Líneas del surco gingival
Epitelio de unión	Plano estratificado no queratinizado	Ninguna	Unido a la superficie dental y al TC gingival por hemidesmosomas
Mucosa alveolar	Mucosa de revestimiento	Baja	Algunas glándulas salivales mucosas menores
Paladar duro (superficie bucal)	Mucosa masticatoria	Alta	Tejido adiposo en el TC
Lateral anterior	Mucosa masticatoria	Alta	Glándulas salivales mucosas menores en el TC
Lateral posterior	Mucosa masticatoria	Alta	Unida estrechamente al periostio
Rafe	Mucosa masticatoria	Alta	Unida estrechamente al periostio
Paladar duro (superficie nasal)	Epitelio respiratorio	NA	Glándulas mucosas en el TC
Paladar blando (superficie bucal)	Mucosa de revestimiento	Baja	Lámina elástica; glándulas salivales mucosas menores

Úvula	Mucosa de revestimiento	Baja	Glándulas salivales mucosas menores en el TC
Paladar blando (superficie nasal)	Epitelio respiratorio	NA	Glándulas mucosas en el TC
Úvula	Mucosa de revestimiento	Baja	Glándulas mucosas en el TC
Suelo de la boca	Mucosa de revestimiento	Baja	Glándulas salivales mucosas menores en el TC
LENGUA			
Superficie dorsal	Mucosa especializada embebida en la mucosa masticatoria	Alta	Botones gustativos; papilas linguales; glándulas salivales menores serosas, mucosas y mixtas
Superficie ventral	Mucosa de revestimiento	Baja	Pliegues sublinguales

NA, no aplicable; *TC*, tejido conjuntivo.

Modificado con autorización de Gartner LP. *Oral Histology and Embryology*, 3rd Edition. Baltimore: Jen House Publishing; 2014 (Table 8.9).

Los conductos de los tres pares de glándulas salivales principales (parótida, submandibular y sublingual) se abren a la cavidad bucal y aportan saliva para humedecer la boca. Estas glándulas salivales principales (v. cap. 18) también producen y liberan la enzima **amilasa salival** que descompone hidratos de carbono; **lactoferrina** y **lisozimas;** sustancias antibacterianas, e **inmunoglobulina secretora (IgA).** Además, las **glándulas salivales menores,** localizadas en los elementos del tejido conjuntivo de la mucosa bucal, añaden saliva a la cavidad bucal. La cavidad bucal es el lugar donde la comida se hidrata con la saliva, se mastica y es moldeada por la lengua hasta convertirla en masas esféricas de aproximadamente 2 cm de diámetro. La lengua empuja hacia la orofaringe estas masas esféricas, conocidas cada una como ***bolo,*** para ser deglutidas.

Los labios forman el límite anterior, y los pliegues palatoglosos forman el límite posterior de la cavidad bucal. Las estructuras en la cavidad bucal y alrededor de ella son los labios, los dientes y sus estructuras asociadas, el paladar y la lengua.

Correlaciones clínicas

Ocasionalmente, casi todas las personas tienen mal aliento **(halitosis),** sobre todo cuando tienen la boca seca. Sin embargo, aproximadamente en una cuarta parte de todos los adultos, la halitosis es constante. Este trastorno crónico está provocado en la mayoría de los casos por bacterias anaeróbicas que residen en las fisuras de la cara posterior de la lengua y en el surco gingival (el surco superficial que hay entre los dientes y las encías). Estas bacterias emiten gases nocivos, como mercaptano, sulfuro de hidrógeno y sulfuros de metilo y dimetilo, y a medida que digieren restos de comida en descomposición, forman compuestos malolientes como indoles y escatoles. En la mayoría de los casos, el raspado suave de la superficie de la lengua, una higiene dental meticulosa y el uso de colutorios que contengan cinc y ciertos iones pueden aliviar el mal aliento durante algunas horas. Lamentablemente, todavía no hay una solución permanente al problema del mal aliento crónico. En menos del 10% de los sujetos con halitosis crónica puede haber otros factores implicados, como las cavidades profundas de los dientes, las criptas amigdalinas, los senos, las fosas nasales y el estómago.

Labios

Los labios tienen tres regiones: la cara cutánea, el borde bermellón y la cara mucosa (interna).

La entrada a la cavidad bucal está protegida por los **labios** superior e inferior. La parte central de los labios está compuesta por fibras de músculo esquelético responsables de su movilidad. Cada labio puede subdividirse en tres regiones: la cara cutánea (externa), el borde bermellón (la zona roja) y la cara mucosa (interna, húmeda) (fig. 16.1).

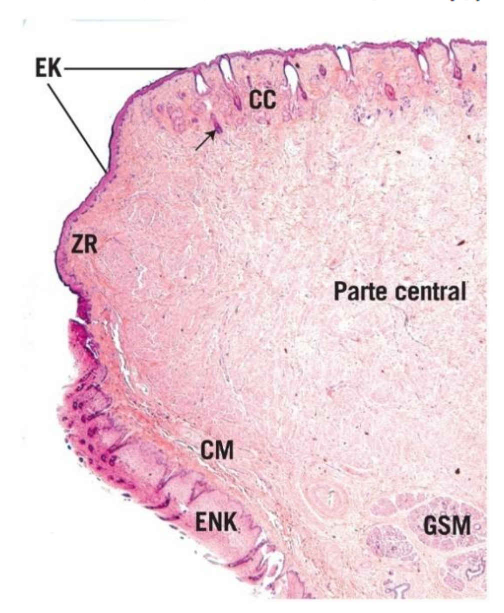


FIG. 16.1 Micrografía a muy bajo aumento del labio que muestra sus tres regiones y su parte central. Obsérvese que tanto la cara cutánea (CC) como la zona roja (ZR, bermellón) están cubiertas de epitelio escamoso estratificado queratinizado (EK) y que la cara cutánea está provista de folículos pilosos *(flecha)*. La cara mucosa (CM) está revestida de epitelio escamoso estratificado no queratinizado (ENK) y posee glándulas salivales menores (GSM) en su tejido conjuntivo. La parte central del labio alberga músculos esqueléticos rodeados de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular (×14).

La **cara cutánea (cara externa)** del labio está cubierta con piel fina y tiene glándulas sudoríparas, folículos pilosos y glándulas sebáceas. A esta región le sigue sin interrupción el **borde bermellón,** la región rosa del labio, que también está cubierta por una piel fina. Sin embargo, este borde carece de glándulas sudoríparas y de folículos pilosos, aunque en ocasiones tiene glándulas sebáceas no funcionales en su dermis. La interdigitación entre la epidermis y la dermis (la **red reticular** o ***rete apparatus***) está muy desarrollada, de modo que las asas capilares de las papilas dérmicas están cerca de la superficie de la piel, lo que da un color rosa a la zona. La ausencia de glándulas funcionales en esta región exige que la lengua humedezca esporádicamente el borde bermellón.

La **cara mucosa (cara interna)** del labio siempre está húmeda y está revestida por un epitelio plano estratificado no queratinizado. El tejido conjuntivo subepitelial es de tipo colagenoso denso, irregular y alberga numerosas glándulas salivales menores, principalmente mucosas.

La **zona central del labio** está compuesta de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular que rodea haces de músculo esquelético, el músculo orbicular de la boca y otros músculos de la expresión facial, que controlan los movimientos de los labios superior e inferior.

Correlaciones clínicas

El virus del herpes simple de tipo 1 (VHS tipo 1) latente reside en los ganglios del quinto par craneal (ganglio del trigémino). El virus migra en ocasiones desde el ganglio a lo largo de las fibras nerviosas e infecta la cavidad bucal y los labios, formando ampollas pequeñas que se rompen. Estas ampollas liberan un líquido claro rico en virus que provoca el cuadro conocido como **estomatitis herpética,** especialmente contagiosa. Una vez liberado el líquido, las ampollas suelen ulcerarse y resultan muy dolorosas. Aunque la estomatitis herpética afecta principalmente a los niños, en los adultos es una enfermedad más grave.

Dientes

Cada diente, ya sea de leche o permanente, tiene una corona, un cuello y una raíz.

Los seres humanos tenemos dos grupos de dientes: 20 **dientes temporales (de leche),** que son reemplazados por 32 dientes permanentes (adultos), compuestos por 20 **dientes sucesionales** (es decir, los dientes que suceden a sus predecesores temporales) y 12 **molares** que carecen de homólogos temporales. Ambas dentaduras, la temporal y la permanente, están distribuidas uniformemente entre los arcos maxilar y mandibular.

Los diversos dientes tienen características morfológicas, número de raíces y funciones diferentes. Ayudan a apresar, cortar en piezas más pequeñas a partir de trozos grandes y macerar los trozos para formar un bolo. Aquí solo se explica la estructura general de los dientes.

Cada diente está suspendido en su concavidad ósea, el **alveolo,** mediante un tejido conjuntivo colagenoso denso irregular, el **ligamento periodontal (LPD).** La encía también sujeta el diente, y su epitelio sella la cavidad bucal desde los espacios de tejido conjuntivo subepitelial (fig. 16.2).

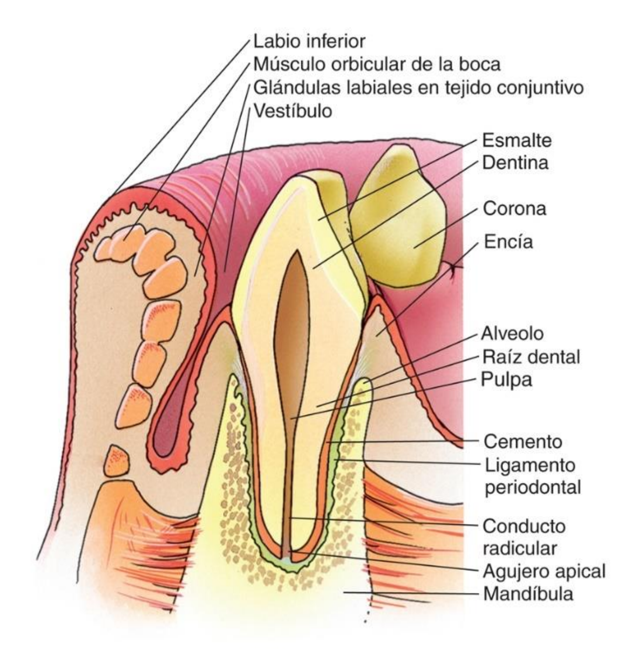


FIG. 16.2 Diagrama esquemático de un diente en la cavidad bucal. Obsérvese la localización del vestíbulo entre el labio y la cara labial del esmalte del diente y la encía, así como la cavidad bucal sobre la cara bucal del diente y la encía.

La porción del diente que es visible en la cavidad bucal se denomina ***corona clínica,*** y la región alojada dentro del alveolo se conoce como ***raíz.*** La porción entre la corona y la raíz es el **cuello.** Todo el diente está compuesto por tres sustancias calcificadas, que encierran un tejido conjuntivo suave, gelatinoso, la **pulpa,** localizada en un espacio continuo subdividido en la cavidad pulpar y el conducto radicular. El conducto radicular se comunica con el espacio del **LPD** mediante un orificio pequeño, el agujero apical, en la punta de cada raíz. A través de este orificio, la sangre y los vasos linfáticos, así como los nervios, se incorporan y salen de la pulpa (figs. 16.3 y 16.4).

Esmalte, dentina y cemento

Las partes mineralizadas del diente son el esmalte, la dentina y el cemento.

Las estructuras mineralizadas del diente son el esmalte, la dentina y el cemento. El esmalte cubre la dentina de la corona que rodea la cavidad pulpar y el cemento cubre la dentina de la raíz que rodea el conducto radicular. Así pues, la dentina se localiza tanto en la corona como en la raíz y constituye la mayor parte del componente mineralizado del diente. El esmalte y el cemento convergen en el cuello del diente.

Esmalte

El esmalte cubre la dentina de la corona; el 96% está compuesto de cristales de hidroxiapatita de calcio y es la sustancia más dura del cuerpo.

El **esmalte,** la sustancia más dura del cuerpo, está compuesta de un 96% de hidroxiapatita de calcio y un 4% de material orgánico y agua. Es translúcido; su coloración se debe a la dentina subyacente. El esmalte consta de grandes cristales. Cada cristal está cubierto por una fina capa de glicoproteínas de alto peso molecular similares a la queratina, **enamelinas** ricas en tirosinas, así como **amelogeninas** y **ameloblastina.**

Las células conocidas como ***ameloblastos*** elaboran el esmalte diariamente en segmentos de 4 a 8 µm que se denominan ***prismas de esmalte,*** de aspecto cilíndrico (**prismas adamantinos o bastones de esmalte),** que se extienden desde la unión dentinoadamantina (UDA) a la superficie del esmalte. La orientación de los cristales dentro de los prismas varía, de manera que el prisma adamantino tiene una cabeza cilíndrica a la que se une una cola (esmalte interprismático), en forma de bloque rectangular. Puesto que los ameloblastos mueren antes de que los dientes salgan en la cavidad bucal, el cuerpo no puede reparar el esmalte.

Correlaciones clínicas

Las **caries** generalmente se producen por la acumulación de microorganismos en y sobre leves defectos de la superficie del esmalte. A medida que estas bacterias metabolizan los nutrientes que hay en la saliva y en la superficie del diente, producen ácidos que empiezan a descalcificar el esmalte. Mientras las bacterias proliferan en la cavidad que han «excavado», estas y las toxinas que liberan agrandan la caries.

El **fluoruro** aumenta la dureza del esmalte, sobre todo en los individuos jóvenes, lo que hace el esmalte más resistente a las caries. La incidencia de las caries se ha reducido en gran medida añadiendo fluoruro al servicio público de agua y a los dentífricos, y mediante su aplicación tópica en las clínicas dentales. A medida que el sujeto envejece, los cristales del esmalte aumentan de tamaño y hay menos espacio disponible para la sustitución de los iones hidroxilo por los iones fluoruro. Por tanto, el uso de tratamientos de fluoruro en los adultos no es tan eficaz como en los niños pequeños.

Dado que el esmalte se elabora diariamente en segmentos durante su formación, la calidad del esmalte producido varía en función de la salud de la madre durante las fases prenatales. Sin embargo, en el esmalte formado después del nacimiento, su calidad depende de la salud de cada persona. El **prisma adamantino** refleja entonces el estado metabólico de la madre durante el momento de la formación del esmalte, lo que da lugar a secuencias sucesivas en el prisma de esmalte hipocalcificado y calcificado. Estas secuencias alternas, análogas al crecimiento de los anillos en el tronco de un árbol, pueden observarse en el microscopio y se denominan ***estrías de Retzius.***

La superficie libre de una nueva dentición está cubierta de una sustancia similar a una lámina basal, la **cutícula primaria del esmalte,** producida por los mismos ameloblastos que elaboran el esmalte. Esta cutícula se desgasta poco después de la aparición del diente en la cavidad bucal.

Dentina

La dentina forma el grueso del diente; el 70% está compuesta por hidroxiapatita de calcio y es la segunda sustancia más dura del cuerpo.

La **dentina,** el segundo tejido más duro del cuerpo (figs. 16.4 y 16.5), tiene una naturaleza algo elástica, protegiendo de posibles fracturas el esmalte quebradizo que la recubre. La dentina es de color amarillo y se compone de un 65-70% de hidroxiapatita de calcio, un 20-25% de materiales orgánicos (específicamente **colágeno de tipo I,** proteoglicanos y glicoproteínas) y un 10% de agua.

Las células conocidas como **odontoblastos** fabrican dentina y mantienen su asociación a ella durante toda la vida del diente. Los odontoblastos se localizan en la periferia de la pulpa, y sus proyecciones citoplásmicas, **prolongaciones odontoblásticas (o procesos odontoblásticos),** ocupan los espacios en forma de túnel que hay dentro de la dentina. Estos espacios extracelulares llenos de líquido, conocidos como **túbulos dentinarios,** se extienden desde la pulpa hasta las UDA en la corona o las dentinocementales en la raíz. A diferencia de los ameloblastos, los odontoblastos siguen siendo funcionales durante la vida del diente. Por lo tanto, la dentina tiene la capacidad de autorrepararse; la **dentina de reparación** se elabora en la superficie de la dentina preexistente dentro de la cavidad pulpar, lo que reduce con la edad el tamaño de la cavidad pulpar.

Durante la dentinogénesis, los odontoblastos producen aproximadamente 4 a 8 µm de dentina todos los días. La calidad de la dentina, como la del esmalte, varía en función de la salud de la madre en la etapa prenatal o del propio individuo después del nacimiento. De este modo, a lo largo de la longitud del túbulo dentinario, la dentina presenta regiones alternas de calcificación normal e hipocalcificación. Estas se conocen histológicamente como **líneas de Owen,** análogas a las estrías de Retzius en el esmalte.

Correlaciones clínicas

La sensibilidad de la dentina está mediada por fibras nerviosas sensitivas íntimamente asociadas a los odontoblastos, a sus prolongaciones y a los túbulos dentinarios. Se cree que la alteración del líquido tisular dentro de los túbulos dentinarios despolariza ligeramente las fibras nerviosas y que estas envían una señal al encéfalo, donde la señal se interpreta como dolor.

Cemento

El cemento está por encima de la dentina de las raíces; está compuesto por un 50% de hidroxiapatita de calcio y un 50% de matriz orgánica y agua. Por tanto, es más o menos tan duro como el hueso.

El tercer tejido mineralizado del diente es el cemento, una sustancia que se restringe a la raíz (figs. 16.3, 16.4, 16.6 y 16.7). El cemento está compuesto por un 45-50% de hidroxiapatita de calcio y un 50-55% de material orgánico y agua. La mayor parte del material orgánico está compuesto por colágeno de tipos I, III y XII, con glicoproteínas, proteoglicanos y glicosaminoglicanos asociados.

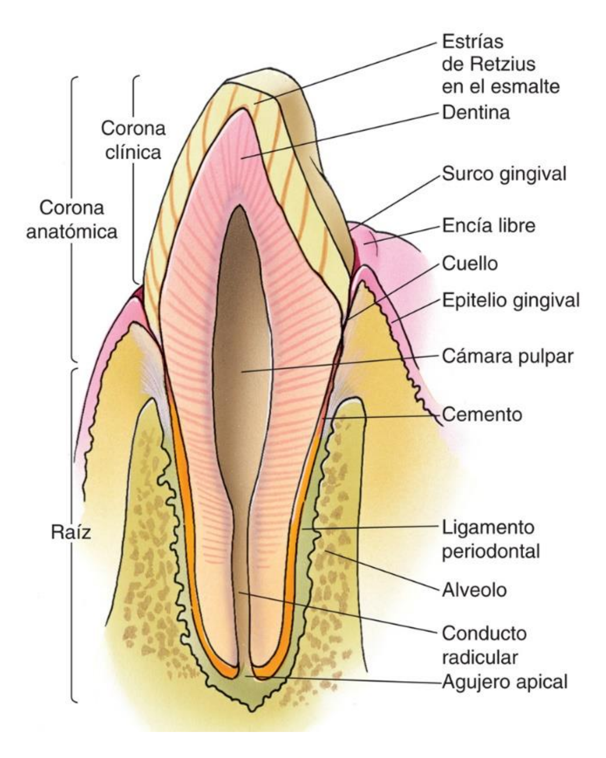


FIG. 16.3 Diagrama esquemático de un diente y de sus estructuras adyacentes. Obsérvese que la corona clínica es la porción de la corona visible en la cavidad bucal, y que la corona anatómica se extiende desde la unión cementoadamantina hasta la superficie oclusal del diente.

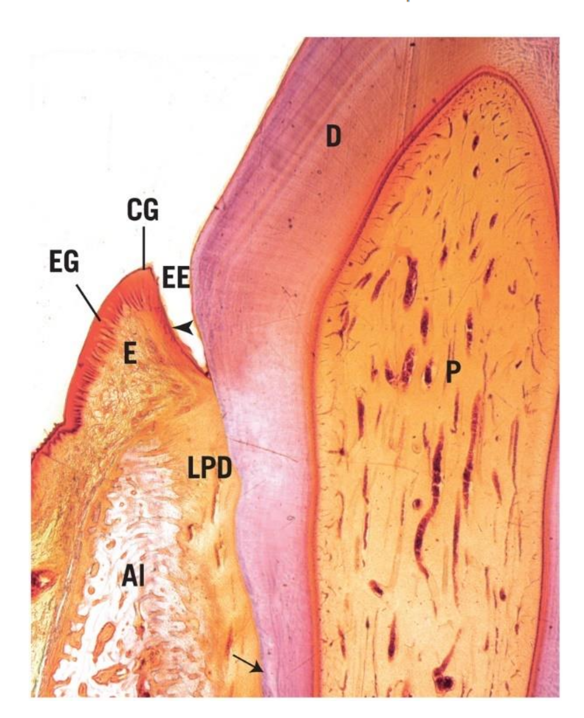


FIG. 16.4 Micrografía a bajo aumento de un incisivo descalcificado y sus estructuras circundantes que muestra su pulpa (P), su dentina (D) y el cemento *(flecha)*. Obsérvese que ya no hay esmalte, porque ha desaparecido durante el proceso de descalcificación. El ligamento periodontal (LPD) sujeta el diente en su hueco, uniéndolo al cemento del diente y al alveolo óseo (Al). Las encías (E) se unen a la superficie del esmalte, representada por el espacio del esmalte (EE), donde el esmalte estaba antes de la descalcificación, por el collar epitelial escamoso estratificado no queratinizado, conocido como epitelio de la unión *(punta de flecha)*. El epitelio de la cara más coronal de las encías, la cresta gingival (CG), está cubierto de un epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado, al igual que la superficie bucal de las encías (EG) (×14).



FIG. 16.5 Micrografía de la corona y del cuello de un diente. Obsérvese que es una sección esmerilada (sin descalcificar) y que el esmalte (E) aparece de color pardo y la dentina (D) es grisácea en esta preparación. La cavidad de la pulpa (P) ocupa el centro del diente (×14).

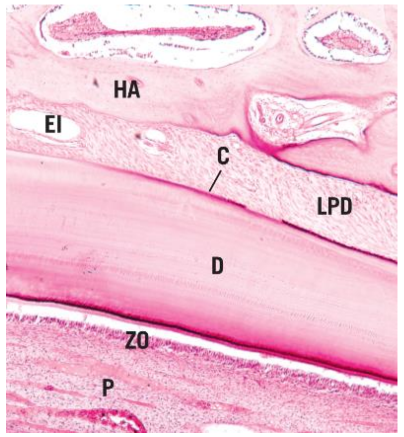


FIG. 16.6 Micrografía a muy bajo aumento de la raíz de un diente descalcificado en su hueco, mostrando el alveolo, su zona esponjosa y el hueso alveolar propiamente dicho (HA); el ligamento periodontal (LPD) con sus espacios intersticiales (EI) que suelen alojar vasos sanguíneos y fibras nerviosas; la capa muy fina de cemento (C) unida a la dentina (D) y la pulpa (P) con su zona odontoblástica (ZO). Obsérvese que el orificio apical está a la derecha y que la corona del diente está a la izquierda (×56).

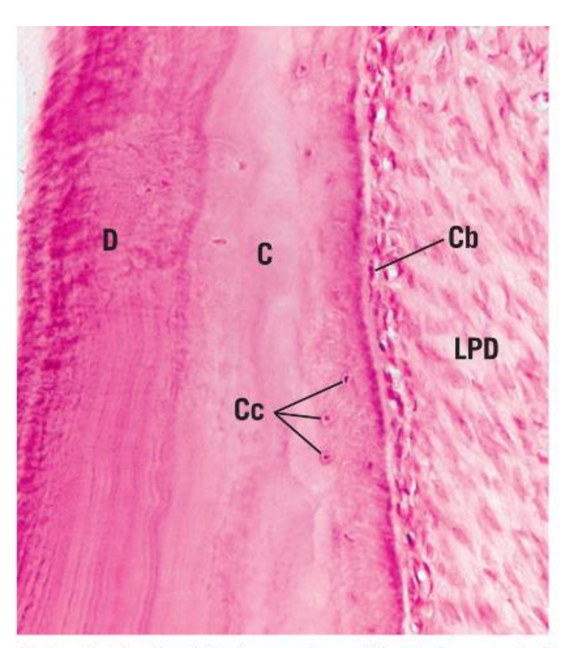


FIG. 16.7 Micrografía a medio aumento de la raíz de un incisivo descalcificado cerca de su orificio apical que muestra la región gruesa del cemento celular (C) con sus cementocitos (Cc) en sus lagunas. Obsérvese que a la izquierda del cemento está la dentina (D) de la raíz y a la derecha del cemento está el ligamento periodontal (LPD). Los cementoblastos (Cb), las células que fabrican cemento, están alineados, dispuestos sobre la matriz de cemento no calcificada que los separa del cemento calcificado. Obsérvese que la corona de la raíz está por encima (×270).

La región apical de cemento se parece al hueso donde se alojan las células llamadas **cementocitos** dentro de los espacios lenticulares conocidos como **lagunas.** Las prolongaciones de los cementocitos se extienden desde las lagunas dentro de los **canalículos** estrechos que se extienden hacia el LPD vascular. Debido a la presencia de cementocitos, este tipo de cemento se llama **cemento celular.** La región más coronal del cemento es muy delgada, no tiene cementocitos y se denomina **cemento acelular.** Tanto el cemento celular como el acelular tienen **cementoblastos,** células responsables de la formación del cemento. Estas células se localizan sobre una fina capa de cemento no calcificado conocida como **matriz del cemento,** que recubre y linda con el LPD. Los cementoblastos continúan elaborando cemento durante toda la vida del diente.

Las fibras de colágeno de tipo I del LPD, conocidas como **fibras de Sharpey,** están incrustadas en el cemento y en el alveolo. De esta forma, el LPD sujeta el diente dentro de su cavidad ósea. Los **odontoclastos (cementoclastos)** son células multinucleadas grandes similares a los osteoclastos capaces de resorber el cemento y la dentina. Durante la exfoliación, la sustitución de los dientes caducos por sus equivalentes sucesionales, los odontoclastos resorben el cemento (y la dentina) de la raíz.

Correlaciones clínicas

1. El **cemento** no se resorbe tan rápido como el hueso, una propiedad que los odontólogos aprovechan para mover los dientes mal colocados. Empleando la fuerza adecuada en un diente, el ortodoncista rediseña la cavidad ósea y, en consecuencia, hace que el diente se mueva hacia su posición correcta.
2. El **cemento** se elabora continuamente, sobre todo en la región apical de la raíz. Este proceso compensa el proceso de erupción continua del diente que ocurre en respuesta a la abrasión de la superficie oclusal por la acción mecánica de la masticación. Para intentar mantener la oposición de los dientes de las arcadas superior e inferior en oclusión, los dientes deben erupcionar continuamente, si bien a un ritmo muy lento. A medida que los dientes se mueven en la dirección oclusal, también debe mantenerse la anchura constante del ligamento periodontal. Todos estos requisitos se satisfacen añadiendo cemento sobre la superficie de la raíz, especialmente en la región del vértice del diente. Debido a la aposición de cemento, el diámetro del orificio apical se constriñe y, en ocasiones, incluso puede alterarse su localización con la edad.

Pulpa

La pulpa, un tejido conjuntivo laxo muy inervado y vascularizado, está rodeada por la dentina y se comunica con el ligamento periodontal mediante el orificio apical.

La **pulpa** del diente, localizada en la cavidad pulpar, es un tejido conjuntivo gelatinoso laxo rico en proteoglicanos y glicosaminoglicanos, con algunos elementos linfáticos y un aporte nervioso y vascular extenso. Tiene dos regiones *anatómicas* que se continúan entre sí: la **pulpa coronal,** localizada en la cámara pulpar de la corona, y la **pulpa radicular,** localizada en los canales radiculares de las raíces. Los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y las fibras nerviosas salen y entran de la pulpa desde el ligamento periodontal a través de un orificio pequeño, el **orificio apical,** situado en la punta de cada raíz. Por tanto, los dientes con varias raíces tienen un agujero apical en la punta de cada raíz.

Es habitual subdividir la pulpa, desde el punto de vista histológico, en tres zonas concéntricas situadas alrededor de un **núcleo central de la pulpa:** la **zona odontoblástica** está compuesta por una sola capa de **odontoblastos,** cuyas prolongaciones, denominadas **prolongaciones odontoblásticas,** se extienden por dentro de los túbulos dentinales adyacentes de la dentina; la **zona libre de células** forma la capa por debajo de la zona odontoblástica y, como su nombre indica, está desprovista en su mayor parte de células, y la **zona rica en células,** que está compuesta de fibroblastos y células mesenquimatosas, es la zona más profunda de la pulpa, adyacente al **núcleo de la pulpa** (figs. 16.8 y 16.9).

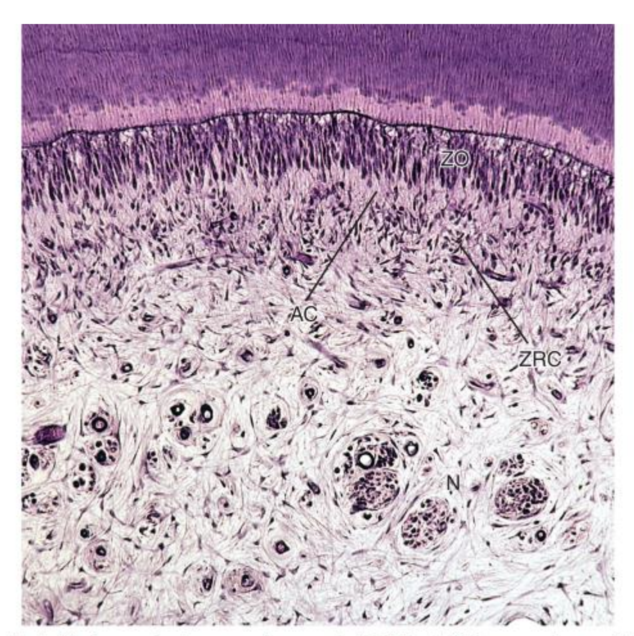


FIG. 16.8 Micrografía de la pulpa de un diente. Obsérvense las tres capas, la zona odontoblástica (ZO), la zona pobre en células (acelular) (AC), la zona rica en células (ZRC) y el núcleo de la pulpa (N) (×132).

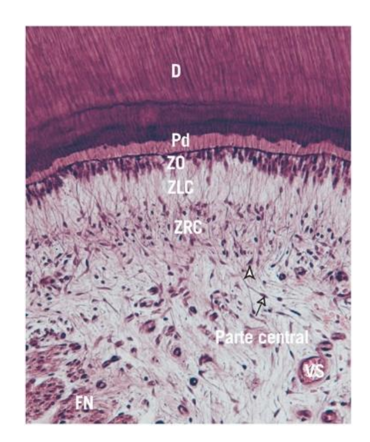


FIG. 16.9 Las fibras nerviosas (FN) y los vasos sanguíneos (VS) de la parte central de la pulpa son fáciles de reconocer. Las tres zonas de la pulpa, la zona rica en células (ZRC), la zona libre de células (ZLC) y la zona odontoblástica (ZO), están bien definidas en esta micrografía de un diente descalcificado. Obsérvese que los odontoblastos lindan con la predentina (Pd), la cual los protege de la dentina (D), que está calcificada en el diente vivo. La *flecha* indica un fibroblasto, mientras que la *punta de la flecha* señala las células mesenquimatosas (×270).

El núcleo de la pulpa se parece a la mayoría de los demás tejidos conjuntivos laxos, pero carece de adipocitos. Otra diferencia notable es que el núcleo de la pulpa está muy vascularizado y, en ocasiones, la pulpa coronal alberga elementos calcificados llamados **cálculos pulpares (dentículos).**

Las fibras nerviosas de la pulpa son de dos tipos: 1) las fibras **simpáticas** (vasomotoras) controlan el diámetro luminal de los vasos sanguíneos, y 2) las fibras **sensitivas** son responsables de la transmisión de la sensación de dolor. La mayoría de estas **fibras del dolor** son delgadas fibras mielinizadas que forman el **plexo de Raschkow,** justo por debajo de la zona rica en células, y se cree que son fibras Aδ que conducen el dolor agudo. Además, algunas fibras C no mielinizadas también entran en el plexo de Raschkow y son responsables de la transmisión del dolor sordo. Conforme las fibras nerviosas continúan a través de este plexo, las fibras Aδ pierden su vaina de mielina, pasan a través de la zona libre de células y penetran en el espacio situado entre los odontoblastos para entrar en el túbulo dentinario. Algunas fibras nerviosas establecen sinapsis con los odontoblastos o sus prolongaciones en lugar de entrar en los túbulos dentinarios. Otras entran en el túbulo dentinario, donde pueden establecer o no sinapsis con las prolongaciones odontoblásticas.

Correlaciones clínicas

La hemorragia de la pulpa se detecta en la clínica como un oscurecimiento del diente. Dado que la pulpa puede recuperarse, la hemorragia no debe ser el único indicador para extirpar la pulpa. Cuando se concluya que la pulpa está enferma, deben practicarse tratamientos endodónticos. De lo contrario, puede necrosarse y la infección se puede propagar a los tejidos periapicales adyacentes del ligamento periodontal a través del orificio apical (o de orificios accesorios).

Odontogénesis

La odontogénesis empieza con la aparición de la lámina dental.

El primer signo de **odontogénesis** (desarrollo del diente) tiene lugar entre la sexta y séptima semanas de gestación, cuando el **epitelio bucal** de origen ectodérmico de los arcos maxilar y mandibular sufren actividad mitótica (fig. 16.10), formando una banda con forma de herradura de células epiteliales conocida como **lámina dental.** El tejido conjuntivo que rodea la lámina dental se conoce como **ectomesénquima,** ya que procede de material de la **cresta neural.** La lámina dental y el ectomesénquima están separados entre sí por una **membrana basal** bien definida.

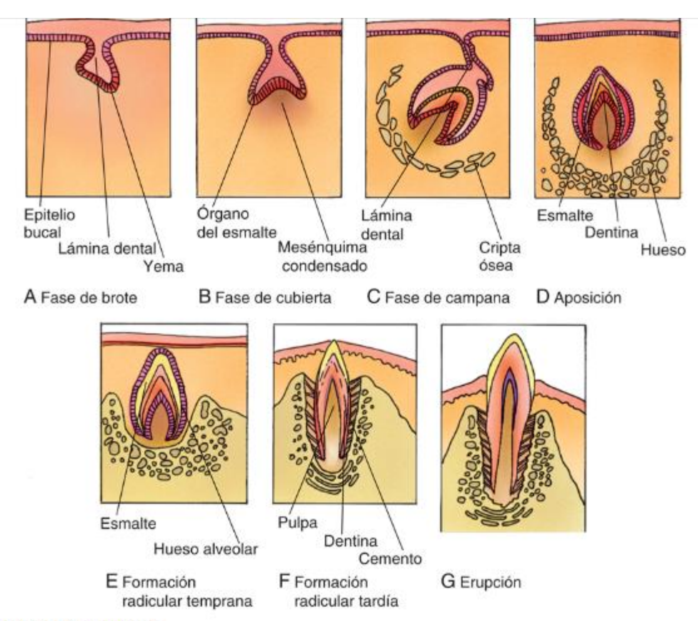


FIG. 16.10 Diagrama esquemático de la odontogénesis.

El proceso del desarrollo del diente depende de la **interacción epitelial-mesenquimal,** lograda mediante la liberación sincronizada de una serie de moléculas de señalización y de productos génicos desde el epitelio bucal y el ectomesénquima (tabla 16.2).

Tabla 16.2

Moléculas de señalización y productos génicos durante la odontogénesis

Tejido	Moléculas de señalización	Productos génicos
Epitelio bucal	Factor de crecimiento fibroblástico 8 Factor de crecimiento transformante β	Wnt sonic hedgehog
Ectomesénquima	Activina βA Proteína morfogénica ósea 4	MSX-1 y MSX-2 o DLX-1 y DLX-2

Fase de brote

Poco después de la aparición de la lámina dental, la actividad mitótica aumenta en 10 regiones de la superficie inferior de la banda epitelial de los arcos maxilar y mandibular. Esta actividad es responsable de la formación de 10 estructuras epiteliales separadas, conocidas como ***brotes,*** que inician la **fase de brote** del desarrollo del diente en ambos arcos (fig. 16.11).

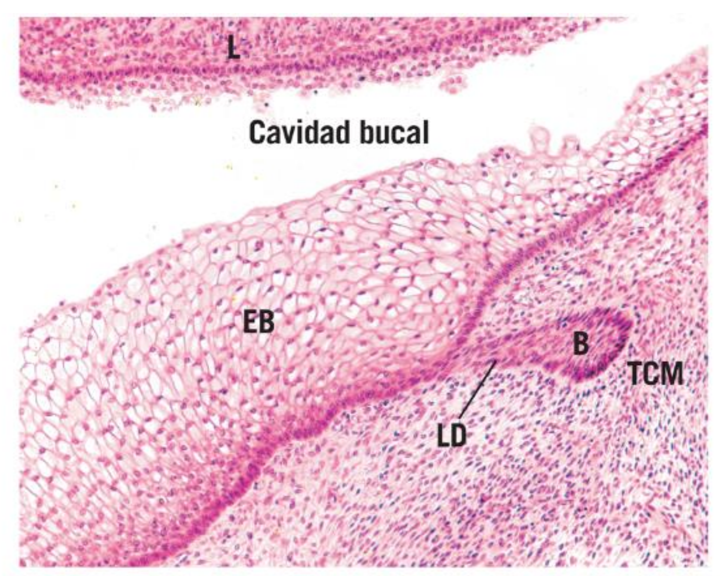


FIG. 16.11 Micrografía de la fase de brote del desarrollo del diente que muestra la lengua (L) en la cavidad bucal por encima del epitelio bucal (EB) del arco mandibular. Obsérvese la lámina dental (LD) y el botón unido (B) rodeado de tejido conjuntivo ectomesenquimatoso (TCM), cuyas células están empezando a congregarse alrededor del botón en formación (×132).

Estos brotes presagian los 10 dientes caducos de los arcos maxilar y mandibular y están separados del ectomesénquima por una membrana basal. En la punta inferior de cada brote se congregan las células ectomesenquimatosas para formar el primordio de la **papila dental.** El desarrollo posterior, aunque similar en cada brote, es asincrónico y se corresponde al orden de aparición en la cavidad bucal de los distintos dientes del niño.

Fase de cubierta

La fase de cubierta del desarrollo del diente se reconoce por el órgano del esmalte de tres capas, compuesto por el epitelio de esmalte externo, el retículo estrellado y el epitelio de esmalte interno.

A medida que proliferan las células del brote, esta estructura aumenta de tamaño y altera su morfología para convertirse en una estructura de tres capas, conocida como **cubierta,** lo que inicia la **fase de cubierta** del desarrollo del diente. La capa más externa, el **epitelio externo del esmalte (EEE)** *plano simple* convexo, y la capa más interna, el **epitelio interno del esmalte (EIE)** *plano simple* cóncavo, permanecen continuas entre sí en una región con forma de aro conocida como **asa cervical.** Entre estas dos capas se localiza una tercera capa, conocida como **retículo estrellado (RE),** cuyas células tienen numerosas prolongaciones que están en contacto entre sí. Estas tres capas de origen epitelial forman el **órgano del esmalte** y están separadas del ectomesénquima circundante por una membrana basal. La concavidad de la cubierta está ocupada por una agrupación de células ectomesenquimatosas, la **papila dental,** que se vasculariza e inerva durante la fase de cubierta del desarrollo del diente y ocupa la concavidad del epitelio interno del esmalte. La papila dental y el órgano del esmalte se conocen en conjunto como **germen del diente.** En tres dimensiones, el órgano del esmalte puede imaginarse como una taza aislada en la que el asa es la lámina dental conectada con el epitelio bucal; la superficie externa de la taza es el EEE; la superficie interna, el EIE, y el borde de la taza, donde se encuentran la superficie interna y externa, es el asa cervical. El aislamiento localizado entre las superficies interna y externa es el RE, y la taza está llena de papila dental; el barniz de la taza es la membrana basal.

El proceso de diferenciación morfológica es responsable del establecimiento del molde del futuro diente; es decir, el órgano del esmalte asume la forma de un incisivo (incisiforme), de un colmillo (caniforme) o de un molar (molariforme). Este hecho está controlado por el **nudo del esmalte primario,** una aglomeración densa de células localizada entre el RE y el EIE dentro de la sustancia del órgano del esmalte. Parece que las células ectomesenquimatosas de la papila dental inducen a las células del nudo del esmalte a que empiecen a expresar moléculas transmisoras de señales, y así el nudo del esmalte se transforma en uno de los principales centros emisores de señales en la morfogénesis del diente.

Las células del nudo del esmalte primario sintetizan las **proteínas morfogénicas óseas** (**BMP**, *bone morphogenic proteins*) **2 y 4,** el ***sonic hedgehog*** y el **factor de crecimiento fibroblástico 4** (**FGF-4,** *fibroblast growth factor-4*), y proteínas codificadas por los **genes *Wnt*** en una secuencia de expresión particular que da lugar a la formación de una cúspide en el diente que se está desarrollando. Para establecer esta relación temporal específica, las células ectomesenquimatosas de la papila dental liberan **factor de crecimiento epidérmico** (**EGF,** *epidermal growth factor*) y **FGF-4.** Sin el EGF y el FGF-4, las células del nudo del esmalte primario entran en apoptosis y las cúspides no se desarrollarán, que es exactamente lo que ocurre en los gérmenes dentales en forma de incisivo y en forma de colmillo. Por tanto, la formación de la cúspide es responsabilidad del nudo del esmalte primario. Cuando las cúspides empiezan a formarse, las células del nudo del esmalte primario migran a las regiones de formación de la cúspide y allí inducen la formación de los **nudos del esmalte secundarios,** que predominan sobre el desarrollo de las futuras cúspides. Una vez que los nudos de esmalte primario y secundario han realizado sus funciones, las células ectomesenquimatosas dejan de liberar EGF y FGF-4, y la presencia de BMP-4 conduce las células de los nudos de esmalte primario y secundario a la apoptosis.

La papila dental, cuya capa más periférica de células está separada del EIE por la membrana basal, es responsable de la formación de la pulpa y la dentina del diente. Las células ectomesenquimatosas que rodean el germen del diente forman una cápsula membranosa vascularizada, el **saco dental (folículo dental),** que da lugar al cemento, al LPD y al alveolo. Las células del EIE se diferencian en preameloblastos, que maduran y se convierten en ameloblastos para formar el esmalte. Por tanto, excepto para el esmalte, el diente y sus estructuras asociadas derivan de células originadas en la cresta neural.

Durante la fase de cubierta, un sólido cordón de células epiteliales, la **lámina de sucesión,** derivada de la lámina dental, crece hacia el ectomesénquima. Las células en la punta de la lámina de sucesión proliferan hasta formar un brote, el precursor del **diente sucesional,** que finalmente sustituye al **diente caduco** que se está desarrollando. Debido a que solo hay 20 dientes caducos, solo se forman 20 dientes sucesionales. Los 12 dientes permanentes restantes se conocen como ***dientes adquiridos*** (tres molares permanentes en cada cuadrante), porque no reemplazan la dentadura caduca existente. En su lugar, estos dientes surgen de las extensiones posteriores de las láminas dentales maxilar y mandibular. La formación de la extensión dirigida hacia la parte posterior de la lámina dental original empieza en el quinto mes de gestación.

Fase de campana y fase de aposición

La fase de campana se reconoce por el órgano del esmalte de cuatro capas, compuesto por el epitelio externo del esmalte, el retículo estrellado, el estrato intermedio y el epitelio interno del esmalte.

La proliferación de las células del germen dental aumenta su tamaño, y la acumulación del líquido dentro del órgano del esmalte aumenta su aspecto abultado. Además, su concavidad profundiza y se desarrolla otra capa de células entre el EIE y el RE del órgano del esmalte. Esta capa nueva de células es el **estrato intermedio;** su aspecto es característico de la **fase de campana** del desarrollo del diente (fig. 16.12). Debido a que cambia la forma del órgano del esmalte y la de ciertas células del germen del diente, esta fase de la odontogénesis también se llama **fase de diferenciación morfológica y de diferenciación histológica.**

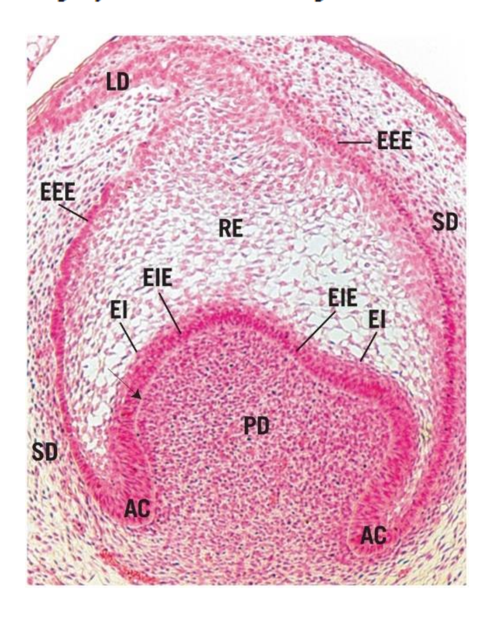


FIG. 16.12 Micrografía de la fase de campana del desarrollo del diente que muestra la lámina dental (LD) a la cual está unida la campana. Están bien representadas las cuatro capas del órgano del esmalte, el epitelio externo del esmalte (EEE), el epitelio interno del esmalte (EIE), el retículo estrellado (RE) y el estrato intermedio (EI), el cual es adyacente al epitelio interno del esmalte y sigue su contorno. El EEE y el EIE se unen en el asa cervical (AC) y la totalidad del órgano del esmalte está separada de los componentes ectomesenquimatosos del germen del diente por la membrana basal *(flecha)*. La papila dental (PD) ocupa la cavidad formada por el EIE y el saco dental (SD) rodea el germen del diente (×132).

Dado que la mayor parte del líquido se reabsorbe dentro del órgano del esmalte, gran parte del EEE se hunde sobre el estrato intermedio y acerca al saco dental vascularizado a esta nueva capa. La proximidad de los vasos sanguíneos hace que el estrato intermedio induzca aparentemente a las células planas (escamosas) simples del EIE a diferenciarse en preameloblastos que madurarán en las células cilíndricas que producen el esmalte, conocidas como **ameloblastos** (fig. 16.13). Como respuesta a la diferenciación histológica de las células epiteliales del esmalte interno, la mayoría de las células periféricas de la papila dental (las que están en contacto con la lámina basal) también se diferencian para convertirse en preodontoblastos que madurarán en células cilíndricas que producen dentina, conocidas como **odontoblastos** (v. figs. 16.13 y 16.14).

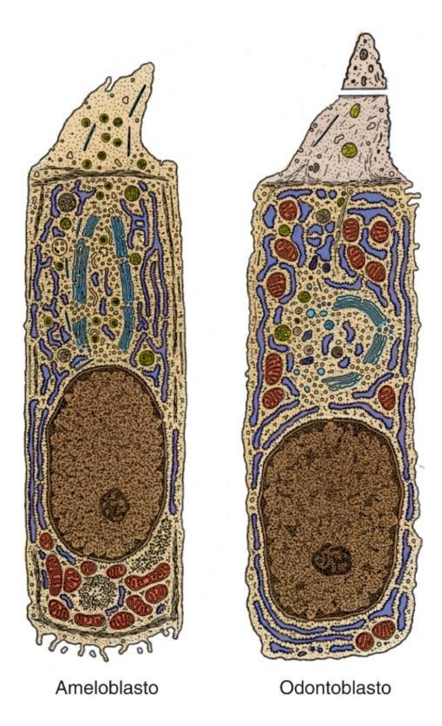


FIG. 16.13 Diagrama de una micrografía electrónica de un ameloblasto y un odontoblasto. Obsérvese que la prolongación odontoblástica es muy larga, y que se ha recortado una gran sección de la misma (espacio blanco). (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

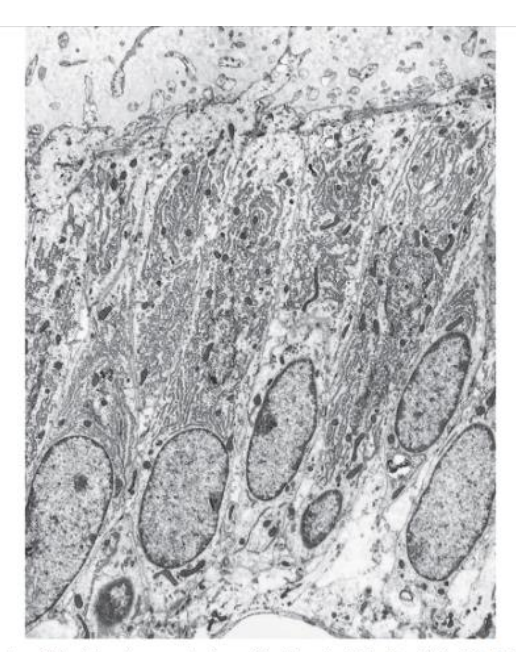


FIG. 16.14 Micrografía electrónica de odontoblastos del incisivo de una rata (×3.416). (Tomado de Ohshima H, Yoshida S. The relationship between odontoblasts and pulp capillaries in the process of enamel-related cementum-related dentin formation in rat incisors. *Cell Tissue Res*. 1992;268:51-63.)

Poco después de que los odontoblastos empiecen a elaborar la matriz de la dentina (un material no calcificado) dentro de la lámina basal, los ameloblastos también empezarán a fabricar la matriz del esmalte (también un material no calcificado). Las matrices de dentina y esmalte se hacen contiguas, y la unión entre ellas es la **unión dentinoadamantina** (**UDA;** v. fig. 16.5). Ahora se dice que el germen del diente está en la **fase de aposición** de la odontogénesis (figs. 16.15 y 16.16). El proceso de formación de la dentina y el esmalte depende de la presencia de varias moléculas señalizadoras, como el FGF-8, la proteína morfogénica ósea 2 (BMP-2), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor*), y los factores de crecimiento insulínicos (IGF, *insulin-like growth factor*) I y II.

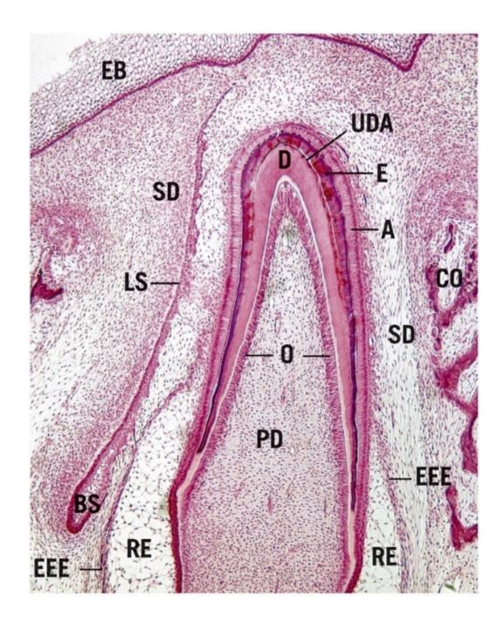


FIG. 16.15 Micrografía a muy bajo aumento que muestra el epitelio bucal (EB) y la lámina sucesional (LS) con el brote sucesional (BS) que está formándose mientras el diente deciduo está en la fase de aposición inicial de su desarrollo. Obsérvese que el epitelio de esmalte externo (EEE) y el retículo estrellado (RE) están claramente representados en la mitad radicular de la corona en formación de este incisivo deciduo. Los odontoblastos (O) de la papila dental (PD) están formando dentina (D) activamente, mientras que los ameloblastos (A) del órgano del esmalte están fabricando matriz del esmalte (E) y la unión dentinoadamantina (UDA) ya se ha establecido. El germen del diente está rodeado de saco dental (SD), el cual está rodeado por la cápsula ósea (CO) (×56).

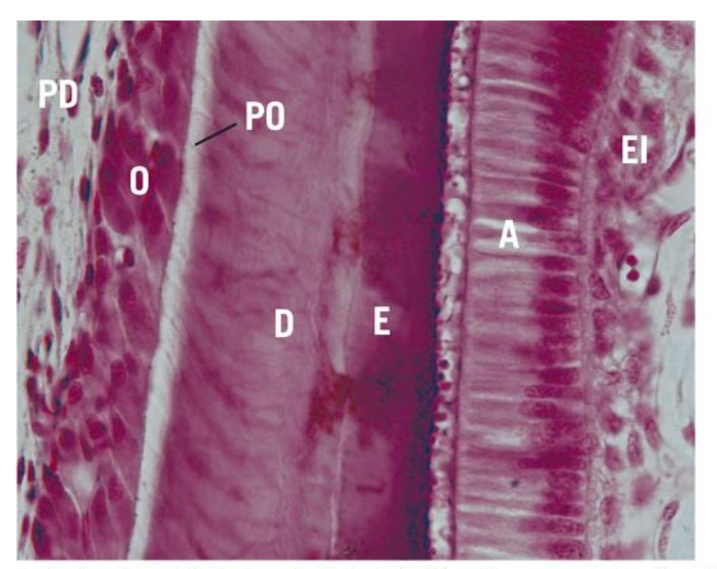


FIG. 16.16 Micrografía a gran aumento de la fase de aposición del desarrollo del diente de la figura 16.15 que muestra la papila dental (PD) y sus odontoblastos (O), cuyas prolongaciones odontoblásticas (PO) pueden verse entrando y ocupando el túbulo dentinario de la dentina en formación (D). El esmalte (E) está formado por ameloblastos cilíndricos altos (A) cuyas superficies basales están unidas por células del estrato intermedio (EI) (×540).

Durante la formación de la dentina, a medida que los odontoblastos se alejan de la UDA, la punta distal de sus prolongaciones permanece en esa unión, y la prolongación continúa alargándose. Esta extensión citoplásmica, conocida como **extensión odontoblástica,** está rodeada de dentina. El espacio que ocupa la extensión odontoblástica es el túbulo dentinario.

A medida que los ameloblastos secretan matriz del esmalte, la matriz comprime su región apical y se forma la **prolongación de Tomes.** Entonces los ameloblastos se alejan del esmalte recién elaborado y la región contraída se expande hasta alcanzar su tamaño inicial. La naturaleza cíclica de la formación de la prolongación de Tomes continúa hasta que termina la formación del esmalte. Mientras la matriz de la dentina se calcifica para formar la **dentina,** el proceso de calcificación se extiende hacia la matriz del esmalte, que también se calcifica y da lugar a lo que se conoce como **esmalte.**

Formación de la raíz

La formación de la raíz empieza después de completarse la corona y se organiza mediante la vaina radicular epitelial de Hertwig.

Cuando se ha fabricado todo el esmalte, el germen del diente entra en la siguiente fase de la odontogénesis, conocida como **formación de la raíz.** Los epitelios del esmalte externos e internos del asa cervical se expanden y forman una estructura en forma de manguito de dos capas (el EEE y el EIE) conocida como **vaina radicular epitelial de Hertwig (VREH),** que incluye las células ectomesenquimatosas localizadas en la profundidad de la corona que se está desarrollando, y forma un alargamiento de la papila dental.

La ausencia del estrato intermedio evita que las células del EIE se diferencien en ameloblastos; de este modo no se forma esmalte en la superficie de la raíz que se está desarrollando. Sin embargo, las células más periféricas de la papila dental de la raíz se diferencian en preodontoblastos, que liberan **factor nuclear Ic,** un factor de transcripción que desencadena el inicio de la formación de la dentina y la diferenciación de estas células en odontoblastos, las células que continúan elaborando la dentina de la raíz. A medida que se alarga la VREH, continúa fabricándose más raíz y la región de la VREH más cercana al asa cervical empieza a desintegrarse, formando perforaciones en esta estructura similar a un manguito. Como en la región de la VREH van apareciendo cada vez más espacios, la estructura empieza a perder continuidad y forma agrupaciones de células epiteliales conocidas como **restos epiteliales de Malassez,** que están rodeadas de una membrana basal. Las células ectomesenquimatosas del **saco dental** migran a través de los orificios a la VREH, se aproximan a la dentina recién formada y se diferencian en **cementoblastos.** Estas células recién diferenciadas producen la matriz del cemento, que después se calcifica y se conoce como ***cemento.*** Algunos autores han indicado que, además de las células ectomesenquimatosas, también se pueden formar cementoblastos a partir de las células de la VREH.

El alargamiento de la raíz es consecuencia del alargamiento de la VREH. Cuando la raíz se alarga, la corona se aproxima y finalmente brota en la cavidad bucal. Sin embargo, el alargamiento de la raíz no es responsable del brote del diente; al contrario, los dos procesos simplemente ocurren de forma simultánea.

Correlaciones clínicas

Durante mucho tiempo, los restos epiteliales de Malassez (REM), restos de la vaina epitelial radicular de Hertwig, se han considerado islotes celulares que se mantenían en el ligamento periodontal a pesar de no tener funciones. Las investigaciones en los últimos años han sugerido que los REM pueden actuar manteniendo la homeostasis del ligamento periodontal (LPD), asegurando que el espacio del LPD no disminuye, impidiendo de este modo la posibilidad de anquilosis del diente con el alveolo óseo. Además, los REM pueden tener propiedades parecidas a las de las células madre y pueden convertirse en cementoblastos para reparar el cemento y en fibroblastos para reparar el LPD.

Estructuras asociadas a los dientes

Las estructuras asociadas a los dientes son los LPD, el alveolo y la encía.

Ligamento periodontal

El ligamento periodontal es un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular, cuyos grupos de fibras principales, compuestas de colágeno de tipo I, sujetan el diente a su alveolo.

El **ligamento periodontal (LPD),** un tejido conjuntivo ricamente vascularizado, ocupa el espacio del LPD, definido como la región entre el cemento de la raíz del diente y el alveolo óseo, un espacio que tiene una anchura menor de 0,5 mm en una boca sana (figs. 16.17 y 16.7). Aunque el LPD se clasifica como un tejido conjuntivo colagenoso denso irregular, tiene **grupos de fibras principales,** compuestos en su mayoría de **fibras de colágeno de tipo I,** que están dispuestas en patrones predeterminados y específicos diseñados para absorber y contrarrestar las fuerzas masticadoras. Los extremos de los grupos principales de fibras están embebidos en el alveolo y el cemento como **fibras de Sharpey,** lo que permite que el LPD sujete el diente a su alveolo dental.

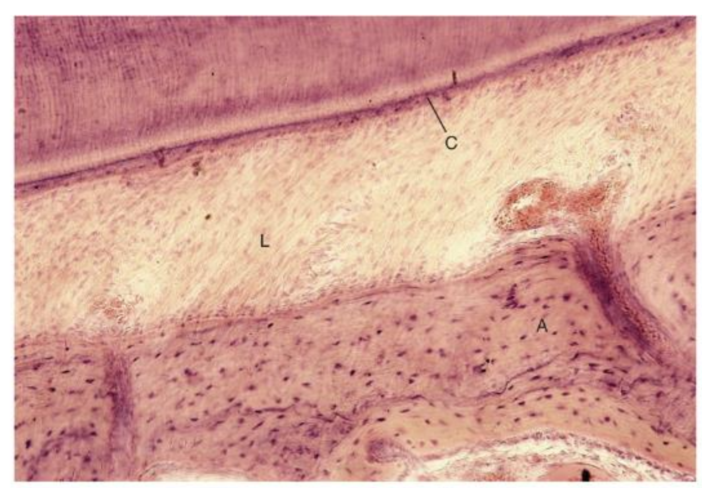


FIG. 16.17 El ligamento periodontal (L) es un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular localizado entre el cemento (C) de la raíz y el alveolo óseo (A) (×132).

Como en cualquier tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular, las células más numerosas del LPD son los **fibroblastos,** que no solo fabrican el colágeno y los elementos intercelulares amorfos del LPD, sino que, además, ayudan a **reabsorber** las fibras de colágeno, y de este modo son responsables de la *alta renovación del colágeno* en el LPD. Además, también hay mastocitos, macrófagos, plasmocitos y leucocitos en el LPD.

Los nervios del LPD constan de: 1) **fibras autónomas,** que regulan el diámetro luminal de las arteriolas; 2) **fibras del dolor,** que intervienen en la percepción del dolor, y 3) **fibras propioceptivas,** responsables de la percepción de la orientación espacial.

Correlaciones clínicas

1. Las fibras propioceptivas en el ligamento periodontal son responsables del **reflejo maseterino**, una apertura involuntaria de la mandíbula cuando alguien muerde algo duro inesperadamente. Este reflejo relaja los músculos de la masticación y la contracción de los músculos responsables de la apertura de las mandíbulas, y de este modo se protege a los dientes de una fractura.
2. La **periodontitis** es una enfermedad inflamatoria del ligamento periodontal que tiene consecuencias más graves que la mera salud de la dentición de la persona. Se ha demostrado que los pacientes que están en diálisis y que reciben tratamiento periodontal tenían una incidencia de neumonía y de infección que requiriese ingreso hospitalario un 30% menor. Además, los pacientes en diálisis con periodontitis presentaban una tasa de mortalidad un 10% mayor a lo largo de un período de 10 años que los pacientes en diálisis sin periodontitis.

Alveolo

El alveolo es la concavidad ósea en la que las fibras del LPD sujetan el diente.

La apófisis alveolar, una continuación ósea de la mandíbula y del maxilar superior, se divide en compartimentos, cada uno conocido como **alveolo,** que alberga la raíz dental o, en el caso de los dientes multirradiculares, las raíces. Los alveolos adyacentes están separados entre sí por un tabique interalveolar óseo. El alveolo tiene tres regiones: 1) las **placas corticales,** localizadas en la zona de la lengua y del labio y compuestas de hueso compacto grueso; 2) la zona **esponjosa,** localizada entre las placas corticales y compuesta de hueso esponjoso, y 3) el **hueso alveolar propiamente dicho,** una capa fina de hueso compacto rodeado de la zona esponjosa, cuya forma refleja la de la raíz suspendida en él (v. figs. 16.2 a 16.4).

Las **arterias nutricias,** que discurren por los **conductos nutricios,** nutren al alveolo óseo. El hueso alveolar propiamente dicho, reforzado por la placa cortical y la zona esponjosa, tiene numerosas perforaciones a través de las cuales, las ramas de la arteria nutricia, denominadas **arterias perforantes,** pasan por la esponjosa hacia el LPD, lo que contribuye a su vascularización.

Encía

La encía está unida a la superficie del esmalte por un fino epitelio plano estratificado no queratinizado con forma de cuña, conocido como epitelio de unión.

Debido a que la **encía** está expuesta a acentuadas fuerzas de fricción, su epitelio plano estratificado está completamente queratinizado **(ortoqueratinizado)** o parcialmente queratinizado (paraqueratinizado; v. figs. 16.2 a 16.4). El epitelio descansa sobre un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular cuyas fibras de colágeno de tipo I forman grupos de fibras principales que se parecen a las del LPD.

Cuando el epitelio de la encía se aproxima al diente, forma una curva cerrada, avanza en sentido apical (hacia la punta de la raíz) aproximadamente 1 mm en una boca sana y entonces se une a la superficie del esmalte mediante la formación de hemidesmosomas. El espacio, con una profundidad de 1 mm entre la encía y el diente, es el **surco gingival.** Está revestido de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, conocido como **epitelio del surco.**

La región del epitelio gingival que se une a la superficie del esmalte se conoce como el ***epitelio de unión,*** que forma un collar alrededor del cuello del diente. El epitelio de unión forma una fuerte barrera entre la cavidad bucal cargada de bacterias y el entorno estéril del tejido conjuntivo de la encía. Los principales grupos de fibras de la encía contribuyen a la adherencia del epitelio de unión a la superficie del diente, manteniendo la integridad de la barrera epitelial. Esta barrera tiene aproximadamente 1 mm de longitud y solo unas 35-50 células de anchura en sentido coronal y 5-7 células de anchura en sentido apical.

Paladar

El paladar, compuesto por el paladar duro, el paladar blando y la úvula, separa la cavidad bucal de la cavidad nasal.

Las cavidades bucal y nasal están separadas entre sí por el **paladar duro** y el **paladar blando.** El paladar duro, que se dispone en sentido anterior, es fijo y recibe su nombre de la placa ósea que alberga. Por el contrario, el paladar blando es móvil, y su zona central está ocupada por el músculo esquelético responsable de sus movimientos.

La **mucosa masticadora** en la parte bucal del **paladar duro** está compuesta por un epitelio plano estratificado queratinizado (o paraqueratinizado) y por un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular (fig. 16.18). El tejido conjuntivo de la región lateral anterior del paladar duro presenta grupos de tejido adiposo, mientras que su cara lateral posterior muestra acinos de glándulas mucosas salivales menores. Este tejido conjuntivo se funde y es indistinguible del periostio del paladar duro. Por tanto, el epitelio palatino y el tejido conjuntivo subyacente juntos se denominan **mucoperiostio.** La cara nasal del paladar duro está cubierta por el epitelio respiratorio con placas aisladas de epitelio plano estratificado no queratinizado.

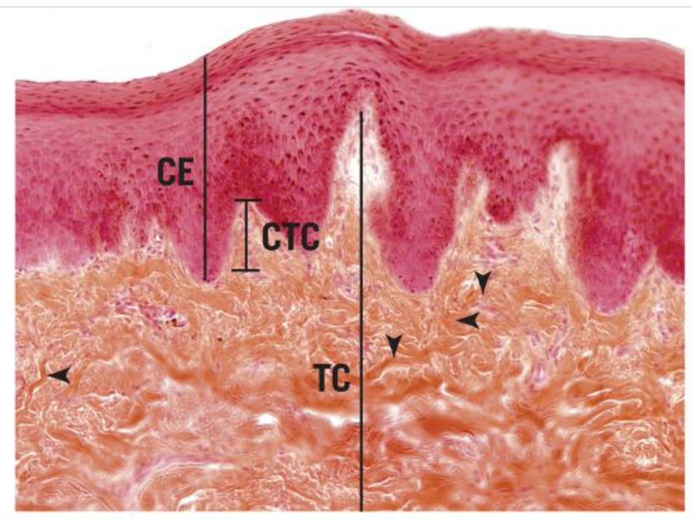


FIG. 16.18 Micrografía del paladar duro que muestra su mucosa masticatoria, compuesta de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado y tejido conjuntivo (TC) colagenoso denso e irregular. Obsérvese que las crestas epiteliales (CE) están sumamente desarrolladas y se interdigitan con las crestas del tejido conjuntivo (CTC). Las *puntas de flecha* muestran la disposición irregular de los haces de las fibras de colágeno (×132).

La superficie bucal del **paladar blando** está cubierta por una **mucosa de revestimiento,** compuesta por un epitelio plano estratificado no queratinizado humidificado y un tejido conjuntivo adyacente colagenoso denso irregular que alberga glándulas salivales menores de tipo mucoso que se continúan con las glándulas del paladar duro. El epitelio de su cara nasal, similar al del paladar duro, es de tipo cilíndrico ciliado pseudoestratificado. La parte central del paladar blando está compuesta de haces musculares esqueléticos que controlan sus movimientos. La extensión más posterior del paladar blando es la **úvula,** cuyo aspecto histológico es similar al del paladar blando, pero su epitelio está compuesto por epitelio plano estratificado no queratinizado en todo el perímetro de la úvula. El tejido conjuntivo de la úvula también es de tipo colagenoso denso irregular y posee glándulas salivales menores mucosas, y su núcleo está compuesto por músculo esquelético responsable de sus movimientos.

Correlaciones clínicas

La **cicatrización de heridas** en la cavidad bucal ocurre aproximadamente a una velocidad tres veces superior que la cicatrización de heridas en el brazo. Cuando se generaban heridas circulares en la cavidad bucal y en la cara anterior del brazo de voluntarios, las heridas bucales cicatrizaban a un ritmo de 0,3 mm/día, mientras que las del brazo lo hacían a un ritmo de 0,1 mm/día. Parece que los productos de los genes reguladores *SOX2, PAX9, PITX1* y *PITX2* eran los responsables del menor tiempo necesario para que cicatrizasen las heridas en la cavidad bucal. Además, eran responsables de inhibir la inflamación que normalmente acompaña a la cicatrización de las heridas cutáneas. Así pues, las heridas en la cavidad bucal curan sin formar cicatrices.

Lengua

La lengua tiene tres regiones: dos tercios anteriores, el tercio posterior y una raíz.

La **lengua** es la estructura más grande de la cavidad bucal. Su excepcional movilidad se debe a la gran masa entrelazada de fibras musculares esqueléticas (fig. 16.19). Las fibras musculares pueden clasificarse en dos grupos: las que se originan fuera de la lengua y se insertan en ella, conocidos como **músculos extrínsecos,** y las que se originan dentro y se insertan en la lengua, los **músculos intrínsecos.** Los músculos extrínsecos son los responsables del movimiento de la lengua dentro y fuera de la boca, así como de un lado a otro y hacia arriba y hacia abajo, mientras que los músculos intrínsecos modifican la forma de la lengua. Los músculos intrínsecos se disponen en cuatro grupos: longitudinal superior e inferior, vertical y transverso.

Intercaladas entre los músculos intrínsecos de la lengua están las glándulas salivales menores:

- Las glándulas linguales anteriores (glándulas de Blandin-Nuhn) cerca de la punta de la lengua.
- Las glándulas mucosas posteriores en el núcleo del tercio posterior de la lengua.
- Las glándulas de von Ebner, localizadas en la cara posterior del tercio anterior de la lengua y cuyos conductos liberan su saliva serosa en el surco recubierto de epitelio de las papilas caliciformes y los surcos de las papilas foliadas.

La lengua tiene una superficie dorsal, una superficie ventral y dos superficies laterales. Se observa que la superficie dorsal tiene dos regiones desiguales, los **dos tercios anteriores** más grandes y el **tercio posterior** más pequeño. Las dos regiones están separadas por un surco profundo en forma de V, el **surco terminal,** cuyos vértices se dirigen en sentido posterior y contienen una concavidad profunda, el **agujero ciego.**

La superficie dorsal del tercio posterior de la lengua es irregular debido a la presencia de las **amígdalas linguales** (v. cap. 12). La parte más posterior de la lengua se conoce como ***raíz de la lengua.***

Las papilas linguales, la mayoría de las cuales se proyectan sobre la superficie, cubren los dos tercios anteriores de la superficie dorsal de la lengua.

Papilas linguales

Hay cuatro tipos de papilas linguales: filiformes, fungiformes, foliadas y caliciformes.

Dependiendo de su estructura y función, las papilas linguales son de cuatro tipos: filiformes, fungiformes, foliadas y caliciformes (v. figs. 16.19 y 16.20). Todas ellas se sitúan en la parte anterior al surco terminal en la cara dorsal o lateral de la lengua.

Las numerosas **papilas filiformes** son estructuras delgadas que dan un aspecto aterciopelado a la superficie dorsal (v. figs. 16.19 y 16.20). Estas papilas están cubiertas por un epitelio plano estratificado queratinizado y ayudan a raspar la comida de la superficie. El alto grado de queratinización es especialmente evidente en el aspecto de papel de lija de una lengua de gato. Las papilas filiformes no tienen botones gustativos.

Cada **papila fungiforme** se parece a una seta cuyo tallo delgado conecta una amplia corona a la superficie de la lengua (v. figs. 16.19 a 16.21). El recubrimiento epitelial de estas papilas es plano estratificado no queratinizado; de este modo, la sangre que pasa a través de las asas capilares subepiteliales se ve como puntos rojos distribuidos aleatoriamente entre las papilas filiformes en el dorso de la lengua. Las papilas fungiformes tienen botones gustativos en la cara dorsal de su parte superior.

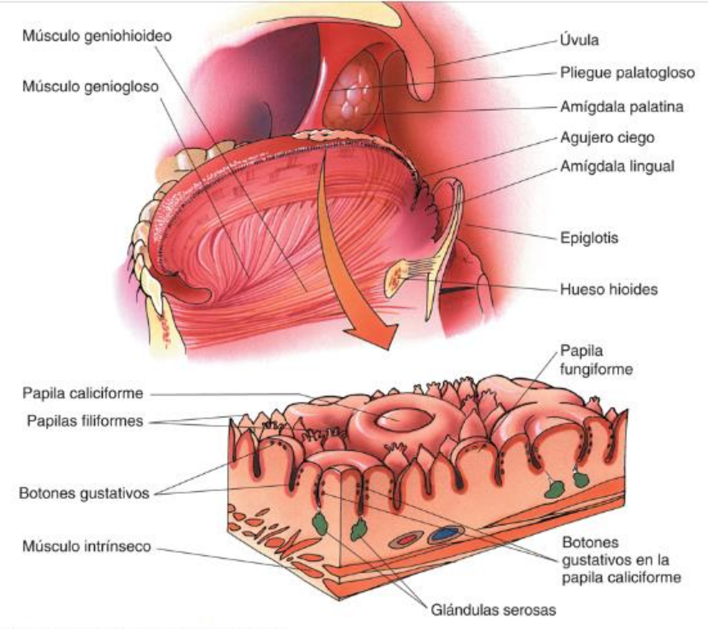


FIG. 16.19 Diagrama esquemático de la lengua y de sus papilas linguales.

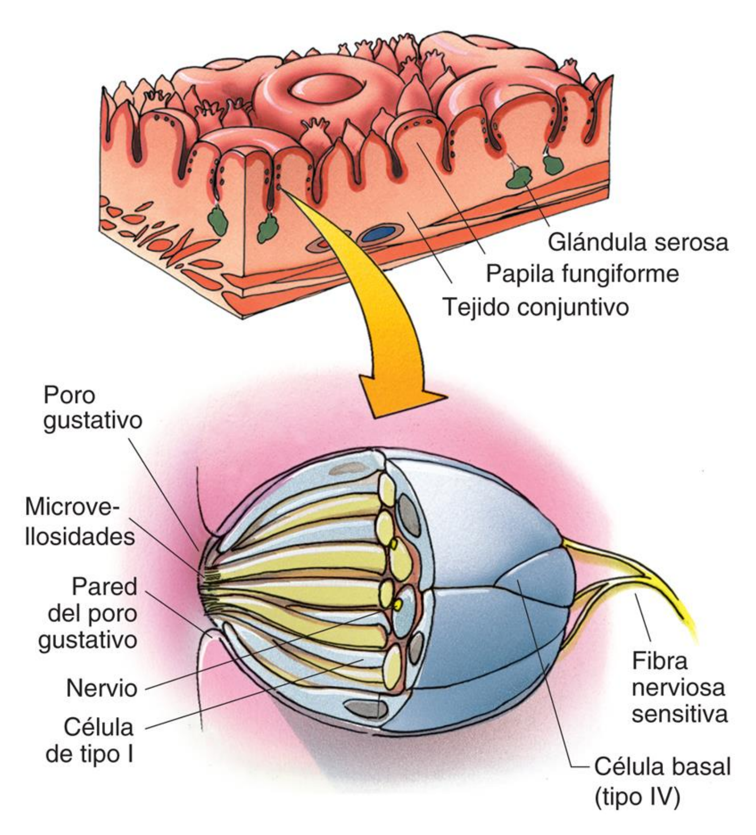


FIG. 16.20 Diagrama esquemático de las papilas linguales y de un botón gustativo.

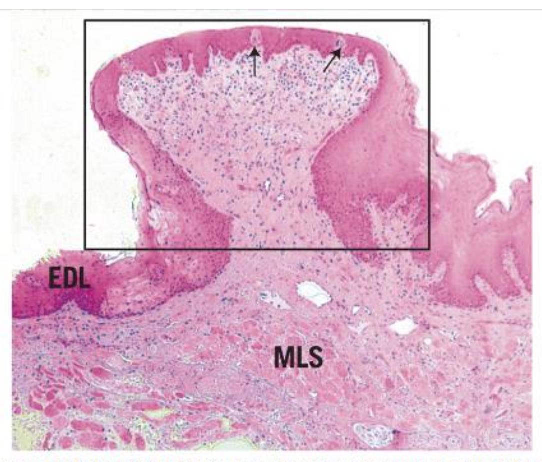


FIG. 16.21 Micrografía a muy bajo aumento de una papila fungiforme *(dentro del rectángulo)* que demuestra que está por encima del epitelio dorsal de la lengua (EDL). Las *flechas* señalan los botones gustativos en la superficie dorsal de la papila fungiforme. Las fibras musculares esqueléticas del músculo longitudinal superior (MLS) están seccionadas transversalmente (×56).

Las **papilas foliadas** se localizan junto a la cara posterolateral de la lengua y aparecen como surcos verticales, que recuerdan a las páginas de un libro. Estas papilas tienen botones gustativos funcionales en los recién nacidos, pero estos botones gustativos degeneran en el segundo o el tercer año de vida. Los conductos delgados de las **glándulas** salivales serosas menores **de von Ebner,** localizadas en el núcleo de la lengua, se vacían en la base de los surcos.

Hay entre 8 y 12 **papilas caliciformes** grandes dispuestas en forma de V inmediatamente anteriores al surco terminal. Estas papilas están sumergidas en la superficie de la lengua, por lo que están rodeadas por un surco recubierto de epitelio, cuya base está perforada por los estrechos conductos de las glándulas de von Ebner (figs. 16.22 y 16.23). El revestimiento epitelial de las papilas caliciformes (pero no el dorso) tiene numerosos botones gustativos.



FIG. 16.22 Micrografía a bajo aumento de una papila caliciforme de mono (×58). *B*, botones gustativos.

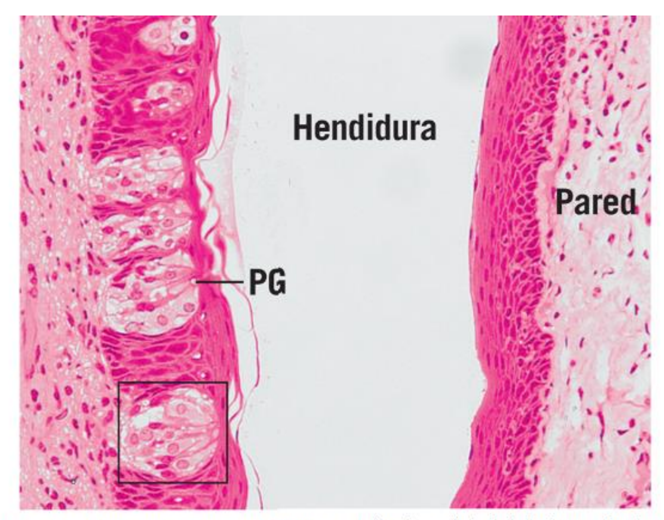


FIG. 16.23 La cubierta epitelial de la papila caliciforme posee numerosos botones gustativos *(recuadro)*. Cada botón gustativo tiene un poro gustativo (PG) a través del cual sobresalen las microvellosidades de las células gustativas hacia la fosita repleta de saliva localizada entre la papila caliciforme y la pared de la hendidura de tipo foso (×270).

Botones gustativos

Hay aproximadamente 2.000-8.000 **botones gustativos,** órganos intraepiteliales sensitivos que intervienen en la percepción del gusto, que se localizan en la superficie de la lengua y la cara posterior de la cavidad bucal. Cada botón gustativo, claramente más pálido que el epitelio que lo rodea, es una estructura oval de 70 a 80 µm de longitud y 30 a 40 µm de anchura compuesto de entre 60 y 80 células fusiformes (v. figs. 16.20, 16.22 y 16.23). El extremo estrecho del botón gustativo, localizado en la superficie libre del epitelio, se proyecta hacia una abertura, el **poro gustativo,** formado por células epiteliales planas estratificadas que están encima del botón gustativo (v. figs. 16.23 y 16.24).

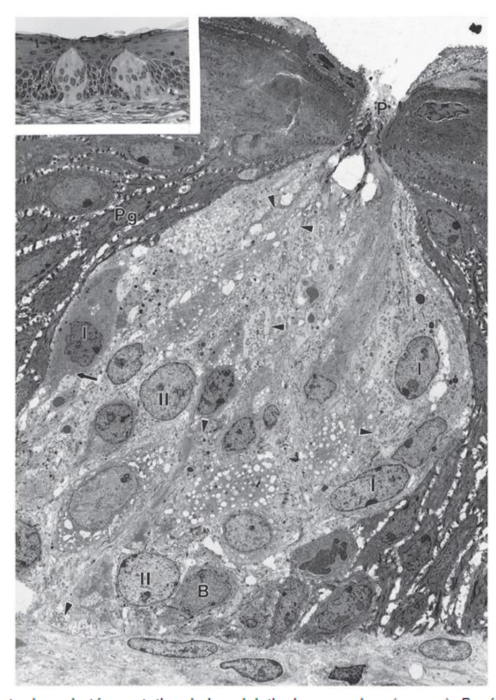


FIG. 16.24 Micrografía electrónica a bajo aumento de un botón gustativo de la epiglotis de un cordero (×2.353). *B,* célula basal; *I,* célula de tipo I; *II,* célula de tipo II; *P,* poro gustativo; *Pg,* célula perigémica. Las *puntas de flecha* representan fibras nerviosas; la *flecha* representa una estructura de tipo sináptico entre una célula de tipo I y una fibra nerviosa. (Tomado de Sweazy RD, Edwards CA, Kapp BM. Fine structure of taste buds located on the lamb epiglottis. *Anat Rec.* 1994;238:517-527. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley SaloniAndamp; Sons, Inc.)

El botón gustativo está formado por cuatro tipos de células: células oscuras (células de tipo I); células claras (células de tipo II); células intermedias (células de tipo III), y células basales.

La relación entre los distintos tipos de células no está clara, aunque las investigaciones coinciden en que las células basales funcionan como células de reserva y regeneran las células de los botones gustativos, que tienen una vida media de 10 días. La mayoría de los investigadores cree en la siguiente progresión: las células basales dan lugar a las células oscuras, que maduran en células claras, las cuales se convierten en células intermedias y mueren.

Las fibras nerviosas entran en el botón gustativo y forman uniones sinápticas con las células de tipos I, II y III, lo que indica que los tres tipos de células funcionan probablemente en el discernimiento del gusto y se conocen como *células neuroepiteliales.* Cada uno de estos tipos de células tiene microvellosidades largas, delgadas, que se proyectan desde el poro gustativo. En el pasado se observaron estas microvellosidades con microscopia óptica y se denominaron *cilios gustativos.*

Correlaciones clínicas

Algunos investigadores sugieren lo siguiente acerca de los diferentes tipos de células: las células de tipo I constituyen aproximadamente la mitad de las células de un botón gustativo y actúan como células gliales; las células de tipo II, que constituyen aproximadamente un tercio de las células de un botón gustativo y que se comunican con fibras nerviosas aferentes cercanas (sin establecer sinapsis), son responsables de reaccionar a sensaciones gustativas; las células de tipo III, que constituyen menos del 20% de las células del botón gustativo, también reaccionan a sensaciones gustativas y las transmiten a través de un contacto sináptico con fibras nerviosas sensitivas aferentes. Estos investigadores sugieren que las células de tipo I eliminan los neurotransmisores de los espacios extracelulares del botón gustativo, pero también vigilan y alteran los valores extracelulares de potasio. Las células de tipo II son de diferentes tipos en función de su capacidad para detectar sabores dulce y umami o amargo y umami. Puede haber dos grupos de células de tipo III que son capaces de detectar sabores salados o agrios.

Las **sustancias responsables del sabor,** sustancias químicas procedentes de la comida disueltas en la saliva, interactúan con los canales iónicos o con los receptores localizados en las microvellosidades de las células gustativas. La unión provoca alteraciones eléctricas en los potenciales de reposo de estas células, da lugar a la despolarización de la célula e inicia un potencial de acción que se transmite al encéfalo, donde las señales se interpretan como sensaciones gustativas específicas. Hay cinco sensaciones gustativas principales: salada, dulce, agria, amarga y umami (un gusto sabroso detectado a través de los receptores para el glutamato). Se cree que, aunque cada botón gustativo puede discernir cada una de las cinco sensaciones, cada botón gustativo se especializa en dos de los cinco sabores. La reacción a estas modalidades de sabor se debe a la presencia de canales iónicos específicos (para sabores salados y agrios) y de receptores de la membrana unidos a la proteína G (para sabores amargo, dulce y umami) en la membrana plasmática de las células del botón gustativo. Recientemente se ha localizado otro receptor en los botones gustativos, CD36, un transportador de ácidos grasos que tiene la capacidad de detectar la grasa. Los individuos que poseen este receptor prefieren los alimentos que son grasos.

Ahora se sabe que tres de las cinco sensaciones gustativas (amargo, dulce y umami) dependen de la presencia de los **receptores de membrana ligados a la proteína G** en las membranas plasmáticas de las microvellosidades que sobresalen a través de los poros gustativos. Hay tres genes que codifican los receptores gustativos para dulce y umami: ***T1R1, T1R2*** y ***T1R3.*** Cada receptor está codificado por **dos** de estos tres genes. Al menos 43 genes diferentes conocidos como ***T2R#*** codifican los receptores para amargo; el más conocido es **T2R38,** cuyo producto proteínico reconoce un gran número de sustancias diferentes responsables del sabor que se registran como amargas. Los receptores para agrio y salado dependen de la presencia de canales de iones hidrógeno y sodio, respectivamente; el gusto agrio también depende de la expresión del **gen *PKD2L1*** (que codifica la ***polycystic kidney disease 2-like 1 protein***). El sabor de las grasas depende de la presencia de una molécula de un grupo *(cluster)* de diferenciación **(CD36)** en la membrana plasmática de los cilios que sobresalen del poro gustativo (tabla 16.3).

Tabla 16.3

Propiedades de los botones gustativos

Gusto percibido	Receptor o proteína expresada	Proteína G o canal de iones
Amargo	T2R38	Ligado a proteína G
Dulce	T1R2-T1R3	Ligado a proteína G
Umami	T1R1-T1R3	Ligado a proteína G (receptores para glutamato)
Agrio	PKD2L1	Canales de ion hidrógeno
Salado	¿?	Canales de ion sodio
Graso	CD36	

CD36, receptor del grupo (*cluster*) de diferenciación 36; *PKD2L1*, *polycystic kidney disease 2-like 1 protein*; *T1R*, *T2R*, producto génico que constituye un receptor gustativo.

Correlaciones clínicas

Investigaciones recientes en ratones sometidos a una dieta rica en grasas demostraron que, a medida que los ratones ganaban peso, perdían hasta una cuarta parte de sus botones gustativos a las 8 semanas del experimento cuando se comparaban con ratones sometidos a una dieta normal y que no habían ganado peso. Los botones gustativos de los ratones experimentales degeneraban a un ritmo más rápido y sus células se reponían a un ritmo más lento que las de los ratones de control. Los botones gustativos de los ratones obesos presentaban un valor más alto de factor de necrosis tumoral α (TNF-α); esta citocina tiene efectos nocivos sobre los botones gustativos.

Estas cinco sensaciones del gusto (seis, incluyendo la de las grasas) son solo parte de lo que se considera que es el sabor de la comida. En la percepción del sabor también participan el olfato, la temperatura y la consistencia de la comida que se consume. El proceso de la percepción compleja del gusto se debe más al órgano olfativo que a los botones gustativos, como pone de manifiesto la disminución de la capacidad del gusto que sufren las personas con congestión nasal por los resfriados. Es interesante destacar que las señales visuales también desempeñan una función en el gusto, porque, cuando se pidió a expertos catadores de vino que opinaran sobre un vino blanco que, sin que ellos lo supieran había sido teñido de rojo, emplearon la terminología específica de los vinos tintos para describir sus características.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 16.25 y 16.26.

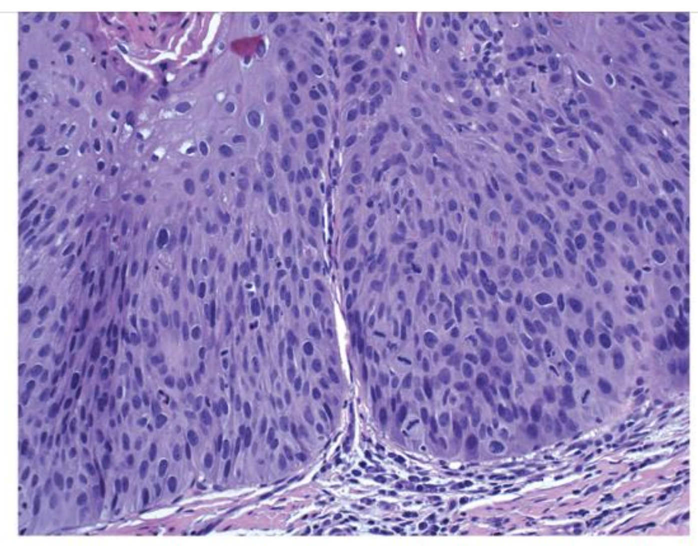


FIG. 16.25 Micrografía de una leucoplaquia en la cavidad bucal, una placa blanca que es premaligna en menos del 25% de los casos y que no puede eliminarse mediante un raspado suave. El epitelio presenta una displasia acentuada con una gran población de células epiteliales inmaduras y una incidencia mayor de lo normal de actividad mitótica. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:732.)

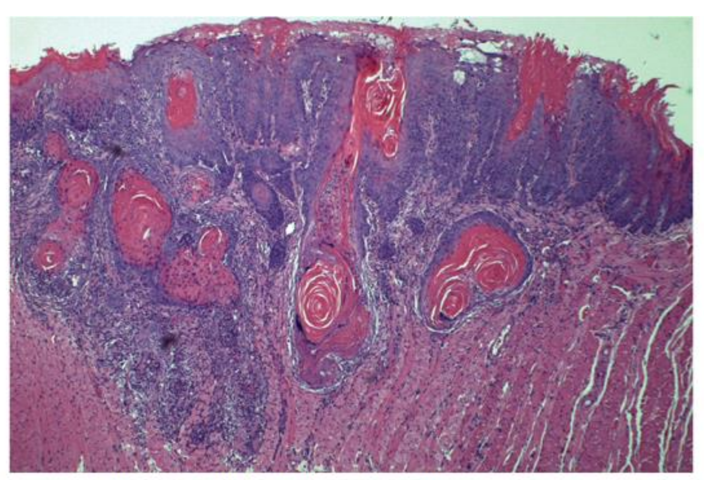


FIG. 16.26 Micrografía de un carcinoma epidermoide en la cavidad bucal. Obsérvense los islotes de queratinocitos que han invadido el tejido conjuntivo subepitelial y el músculo esquelético. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:733.)

Instrucciones del laboratorio de histología: aparato digestivo, cavidad bucal

Labios

En una micrografía a muy bajo aumento del labio se aprecia el epitelio escamoso estratificado queratinizado en la cara cutánea y en el bermellón. La cara mucosa está revestida de epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Hay folículos pilosos en la cara cutánea y las glándulas salivales menores mucosas (mixtas) se localizan en el tejido conjuntivo de la cara mucosa del labio. La parte central del labio tiene músculos esqueléticos rodeados por un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular (fig. 16.1, EK, CC, ZR, ENK, *flecha,* GSM).

Diente

El examen de un incisivo descalcificado *in situ* a muy bajo aumento muestra la pulpa coronal y radicular del diente, rodeadas de la dentina coronal y radicular. Como el esmalte tiene un 96% de material calcificado, la descalcificación lo elimina todo, dejando tras de sí el espacio del esmalte. El cemento recubre la dentina radicular y el espacio entre el cemento y el alveolo, conocido como espacio del ligamento periodontal, está ocupado por el ligamento periodontal. La cresta gingival separa el epitelio del surco del epitelio de la encía unida. Las encías se adhieren a la superficie del esmalte por una banda estrecha de epitelio escamoso estratificado no queratinizado, conocido como epitelio de la unión, una continuación apical del epitelio del surco (v. fig. 16.4, P, D, EE, *flecha,* AI, LPD, CG, EG, *punta de flecha*). Una sección de base de un diente descalcificado muestra el esmalte que recubre la dentina, la cual rodea la cavidad de la pulpa (v. fig. 16.5, E, D, P). Una imagen a muy bajo aumento de una sección descalcificada de la cara coronal de la raíz del diente muestra la zona odontoblástica de la pulpa y su dentina circundante. Una capa fina de cemento acelular cubre la dentina y las fibras de colágeno del ligamento periodontal se extienden desde el cemento hasta el hueso alveolar propio del alveolo. Los espacios intersticiales del ligamento periodontal están ocupados por vasos sanguíneos y fibras nerviosas rodeadas de un tejido indefinido (v. fig. 16.6, ZO, P, D, C, LPD, HA, EI). Los haces de fibras del ligamento periodontal están compuestos fundamentalmente de colágeno de tipo I; se extienden desde el alveolo óseo hasta el cemento de la raíz (v. fig. 16.17, L, A, C). Una imagen a aumento medio de la raíz descalcificada cerca del agujero apical muestra a los cementocitos en las lagunas de una capa gruesa de cemento celular que cubre la dentina. Los cementoblastos, localizados en el espacio del ligamento periodontal, se apoyan en la capa fina de cementoide (cemento no calcificado) que recubre la superficie del cemento. Obsérvese que las fibras de colágeno del ligamento periodontal están incrustadas en el cemento (v. fig. 16.7, Cc, C, D, Cb, LPD). A bajo aumento, la pulpa del diente descalcificado muestra su parte central. También se identifican claramente las tres zonas de la pulpa: la zona rica en células pegada al centro, la zona libre de células y la zona odontoblástica (v. fig. 16.8, ZRC, AC, ZO). A aumento medio, la parte central de la pulpa del diente descalcificado muestra células

mesenquimatosas, así como vasos sanguíneos y fibras nerviosas y varias células del tejido conjuntivo, como fibroblastos. La zona rica en células de la pulpa, adyacente a la zona central, está bien representada, al igual que las otras dos zonas, la zona libre de células y la zona odontoblástica. Obsérvese que los odontoblastos se adhieren a la predentina no calcificada, la cual las separa de la dentina calcificada (v. fig. 16.9, *punta de flecha,* VS, FN, *flecha,* ZRC, ZLC, ZO, Pd, D).

Odontogénesis

La lámina dental, derivada del epitelio bucal, proporciona células que se agrupan en la cara inferior de la lámina dental. Este grupo de células, conocido como brote, indica la fase de brote del desarrollo del diente. El tejido conjuntivo mesenquimatoso, derivado de material de la cresta neural, empieza a congregarse en la cara inferior del brote. La localización de la lengua y la cavidad bucal indican que este brote está en el arco mandibular (v. fig. 16.11, LD, EB, B, TCM, L). Las células del brote proliferan, formando la cubierta y después la fase de campana del desarrollo del diente. El órgano del esmalte de la fase de campana, unido aún a la lámina dental, está compuesto de cuatro capas: el epitelio externo del esmalte, el retículo estrellado, el estrato intermedio y el epitelio interno del esmalte. Las papilas dentales llenan la concavidad formada por el epitelio interno del esmalte y están separadas del saco dental en su cara inferior por el asa cervical. La flecha señala la membrana basal, que aísla los componentes derivados del epitelio de los componentes de origen ectomesenquimatoso de la campana (v. fig. 16.12, LD, EEE, RE, EI, EIE, PD, AC, *flecha*). Una micrografía a muy bajo aumento de un germen de un incisivo deciduo descalcificado en la fase de aposición del desarrollo del diente muestra la lámina sucesional muy larga, cuya cara inferior presenta el brote sucesional en desarrollo. El germen del diente deciduo tiene aún su epitelio externo del esmalte y su retículo estrellado. Las papilas dentales y el saco dental están bien desarrollados y los odontoblastos de la corona están produciendo dentina activamente. Los ameloblastos están fabricando esmalte en la corona y es muy evidente la unión dentinoadamantina. La totalidad del germen del diente está parcialmente envuelta en una cápsula ósea (v. fig. 16.15, LS, BS, EEE, RE, PD, SD, O, A, E, UDA, CO). Una imagen a gran aumento de la fase de aposición permite distinguir fácilmente las papilas dentales y sus odontoblastos, cada uno con su prolongación odontoblástica. La dentina y el esmalte se reúnen en la unión dentinoadamantina. Los ameloblastos, cilíndricos y altos, y la capa adyacente de estrato intermedio son claramente evidentes (v. fig. 16.16, PD, O, PO, D, E, A, EI).

Paladar duro

El epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado del paladar duro forma crestas epiteliales que se interdigitan con las crestas del tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular subepitelial. Obsérvese que los haces de las fibras de colágeno están orientados con una disposición prácticamente aleatoria (v. fig. 16.18, CE, CTC, TC, *puntas de flecha*).

Lengua

La micrografía a muy bajo aumento de una papila fungifome muestra cómo se proyecta por encima de la superficie dorsal de la lengua, la cual está cubierta por un epitelio escamoso estratificado queratinizado. Sin embargo, la superficie dorsal de la papila fungiforme está cubierta de epitelio escamoso estratificado no queratinizado que alberga unos pocos botones gustativos. El centro de la lengua posee músculos esqueléticos intrínsecos y extrínsecos. Uno de los músculos intrínsecos, el músculo longitudinal superior, es evidente en este corte (v. fig. 16.21, *rectángulo,* EDL, *flechas,* MLS). Las papilas caliciformes se localizan sobre todo por debajo de la línea de la superficie dorsal de la lengua y están rodeadas de una hendidura parecida a un foso, la cual se evidencia en esta micrografía de muy bajo aumento. La cobertura escamosa estratificada no queratinizada de la papila caliciforme tiene botones gustativos, pero no la superficie dorsal (v. fig. 16.22, B). A aumento medio de una papila caliciforme se evidencian claramente los botones gustativos, así como el poro gustativo. La hendidura separa la papila caliciforme de la pared de la hendidura, la cual está revestida de epitelio escamoso estratificado no queratinizado (v. fig. 16.23, *recuadro,* PG, hendidura, pared).

Preguntas de revisión

1. ¿Cuál de las siguientes opciones posee mucosa especializada?

   a. superficie ventral de la lengua
   b. encías unidas
   c. mucosa bucal
   d. superficie dorsal de la lengua
   e. encías libres

2. Los gránulos de Fordyce son:

   a. glándulas salivales menores mucosas afuncionales
   b. glándulas sebáceas afuncionales
   c. glándulas sudoríparas afuncionales
   d. glándulas salivales menores mixtas afuncionales
   e. glándulas salivales menores serosas afuncionales

3. ¿Cuál de los siguientes grupos de fibras se insertan solamente en el cemento?

   a. fibras horizontales
   b. fibras dentoperiósticas
   c. fibras interradiculares
   d. fibras transeptales
   e. fibras circulares

4. ¿Cuál de las siguientes regiones de la cavidad bucal poseen los tres tipos de glándulas salivales menores (solo serosas, solo mucosas y mixtas)?

a. mejillas
b. paladar duro
c. labios
d. lengua
e. úvula

5. ¿Cuál de las siguientes estructuras inicia la formación de la cúspide de un diente molar?

a. ombligo del esmalte
b. nudo del esmalte
c. cordón del esmalte
d. cresta del esmalte
e. láminas del esmalte

6. Un paciente acude al dentista con un diente que se ha descolorido repentinamente y que tiene una coloración oscura. El dentista debe:

a. extraer el diente
b. realizar un tratamiento del conducto radicular
c. comprobar la viabilidad de la pulpa
d. colocar una corona sobre el diente
e. blanquear el diente

7. ¿Cuál de los siguientes grupos de fibras no contacta con el cemento ni con el hueso?

a. fibras horizontales
b. fibras dentoperiósticas
c. fibras interradiculares
d. fibras transeptales
e. fibras circulares

8.



Identifique la glándula de la punta de la flecha:
a. glándulas de Blandin-Nuhn
b. glándula mucosa posterior
c. glándulas de von Ebner
d. glándulas de Serres
e. glándulas de Littre

9.



Identifique la estructura en la punta de la flecha:

a. Glándula de von Ebner
b. Gránulos de Fordyce
c. Botón gustativo
d. Célula sustentacular
e. Célula basal

10. ¿En cuál de las siguientes zonas hay lámina elástica?

a. labio
b. paladar duro
c. mejilla
d. lengua
e. suelo de la boca

11. ¿Cuál de los tejidos siguientes es el más duro de la cavidad bucal?

a. esmalte
b. dentina
c. cemento
d. hueso
e. matriz del esmalte

Respuestas

1. D. La mucosa especializada posee botones gustativos, estructuras que se localizan en la superficie dorsal de la lengua. La superficie ventral de la lengua, la mucosa bucal y las encías (unidas o libres) no poseen botones gustativos.
2. B. Los gránulos de Fordyce son glándulas sebáceas no funcionales del revestimiento interno de las mejillas y los labios. Estas estructuras blanquecinas no son glándulas salivales ni glándulas sudoríparas.
3. D. Las fibras transeptales se insertan en el cemento de los dientes adyacentes. Las fibras horizontales, dentoperiósticas e interradiculares se extienden entre el cemento del diente y el alveolo óseo (o su periostio). Las fibras circulares no contactan con el hueso ni con el cemento.
4. D. La lengua posee los tres tipos de glándulas salivales menores: solamente serosas (glándulas de von Ebner); solamente mucosas (glándulas mucosas posteriores), y mixtas (glándulas de Blandin-Nuhn). Las mejillas tienen glándulas mixtas, el paladar duro tiene solamente glándulas mucosas y la úvula posee solamente glándulas salivales menores mucosas.
5. B. La formación de la cúspide se inicia por el nudo del esmalte (nudo de Ahren). Si desaparece durante la fase de cubierta del desarrollo del diente, se forma un diente incisiforme; si permanece en la fase de campana, se forma un diente molariforme. El ombligo del esmalte y el cordón del esmalte son estructuras transitorias sin una función conocida y desaparecen durante la fase de cubierta del desarrollo del diente. Los penachos del esmalte se localizan en el esmalte y son prismas de esmalte hipocalcificados; las láminas del esmalte son defectos del esmalte debidos a ameloblastos defectuosos.

6. C. El dentista debe comprobar la viabilidad de la pulpa porque una decoloración repentina puede deberse a una hemorragia de esta, que puede aclararse sin necesidad de realizar un tratamiento del conducto radicular. La extracción de un diente vital no es beneficiosa para el paciente. La colocación de una corona puede ser innecesaria, a menos que el diente no sea vital. El blanqueamiento del diente elimina los depósitos superficiales, pero no la decoloración causada por la situación en la pulpa.
7. E. Las fibras circulares, que son las fibras principales de las encías, no se insertan en el alveolo óseo ni en el cemento; en su lugar, discurren alrededor del perímetro del diente y sustentan los tejidos blandos como si fueran el cordón de una mochila de lona. Las fibras horizontales, dentoperiósticas e interradiculares contactan con el cemento y el hueso (o su periostio), y las fibras transeptales contactan con el cemento de los dientes adyacentes.
8. C. La glándula en la punta de la flecha es la de von Ebner, que se reconoce por su posición inmediatamente profunda a las papilas caliciformes. Las glándulas de Blandin-Nuhn se localizan en la cara ventral de la lengua. Las glándulas mucosas posteriores se asocian a las amígdalas linguales. Las glándulas de Serres se localizan en la región bucal en desarrollo; su denominación es errónea, ya que son restos epiteliales que eran una conexión entre el epitelio bucal y el órgano del esmalte en desarrollo. Las glándulas de Littre se localizan en la uretra masculina y femenina.
9. C. La estructura en la punta de la flecha es un botón gustativo, evidenciado por su posición en la papila caliciforme. Las glándulas de von Ebner se localizan en la raíz de la papila caliciforme. Los gránulos de Fordyce son glándulas sebáceas no funcionales situadas en el revestimiento interno de las mejillas y los labios. Las células sustentaculares y las células basales se localizan en el botón gustativo, pero no pueden reconocerse a este aumento.
10. B. De todas las regiones enumeradas, solamente el paladar duro posee una lámina elástica que separa la lámina propia de la submucosa. En las otras regiones, en lugar de una lámina propia y la submucosa, solamente se reconoce tejido conjuntivo subepitelial.
11. A. De todos los tejidos enumerados, el esmalte es el más duro, ya que está compuesto de un 96% de hidroxiapatita cálcica y solo un 4% de matriz orgánica. La dentina tiene un 65% de hidroxiapatita cálcica, el cemento un 45-50% y el hueso un 65%. La matriz del esmalte no está calcificada.

17: Aparato digestivo: conducto alimentario

El **conducto alimentario (tracto digestivo),** la parte tubular del tubo digestivo, se extiende desde la cavidad bucal hasta el ano. Las alícuotas de alimentos que se degluten a nivel de la cavidad bucal entran en el conducto alimentario para batirse, licuarse y digerirse, para que puedan absorberse sus elementos nutritivos y el agua, así como eliminar sus componentes no digeribles. El conducto alimentario mide unos 9 m de longitud y se subdivide en varias regiones de morfología reconocible: el esófago, el estómago, el intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon) y el intestino grueso (ciego, colon, recto, conducto anal y apéndice). El tiempo que pasan los alimentos ingeridos en las diferentes regiones del conducto alimentario depende de muchos factores, como su composición química. Sin embargo, una comida «estándar» pasa 5 s en el esófago, 3-5 h en el estómago, 6-12 h en el intestino delgado y 30-40 h en el intestino grueso.

El conducto alimentario presenta una estructura general que describiremos a continuación. Una vez que se comprende el diseño conceptual del conducto alimentario, resulta más fácil asimilar las variaciones de cada zona del tubo digestivo.

Estructura del conducto alimentario

El conducto alimentario está formado por las siguientes capas concéntricas: mucosa, submucosa, muscular externa y serosa (adventicia).

El conducto alimentario consta de varias capas histológicas, que se representan esquemáticamente en la figura 17.1. Estas capas están inervadas por el sistema nervioso entérico y moduladas por nervios parasimpáticos y simpáticos; también reciben fibras sensitivas.

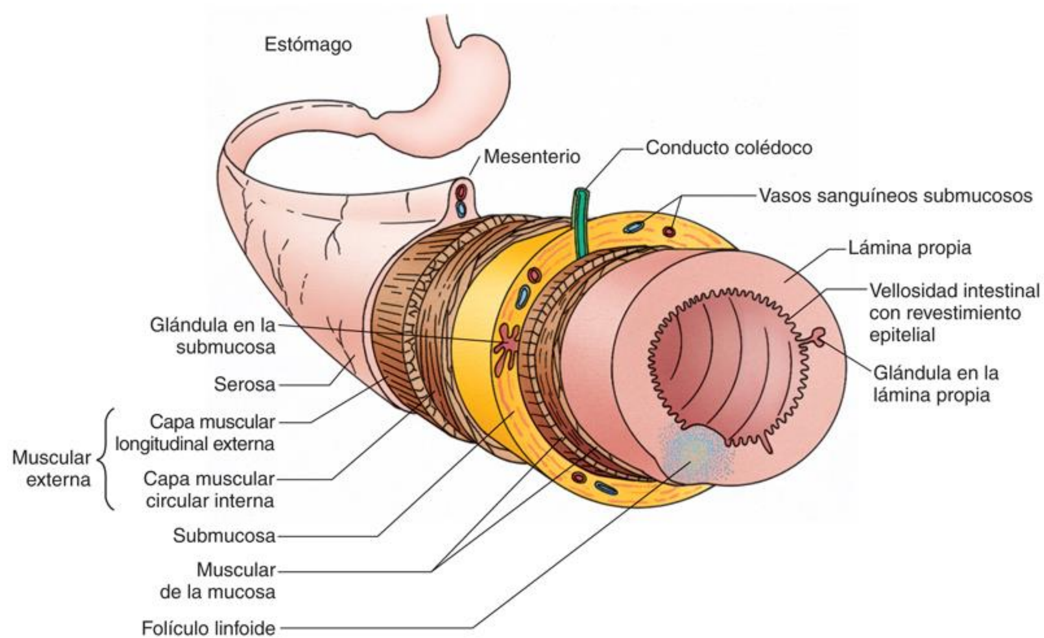


FIG. 17.1 Diagrama esquemático del conducto alimentario que muestra sus diferentes capas y el contenido general de cada una de ellas.

Capas histológicas

La histología del conducto alimentario muestra cuatro capas: **mucosa, submucosa, muscular externa** y **serosa** (o **adventicia**). Aunque estas capas son muy parecidas a lo largo de todo el tubo digestivo, presentan algunas modificaciones y especializaciones regionales.

Mucosa

La luz del conducto alimentario está tapizada por la mucosa, compuesta de un **epitelio;** un tejido conjuntivo laxo subepitelial conocido como **lámina propia,** un tejido conjuntivo muy vascularizado que alberga glándulas y también vasos linfáticos y ocasionalmente folículos linfoides, y la ***muscularis mucosae*,** compuesta siempre de músculo liso que suele tener dos capas, una circular interna y otra longitudinal externa.

Submucosa

La mucosa está rodeada por una capa de tejido conjuntivo fibroelástico denso e irregular, la **submucosa** (v. fig. 17.1), que aloja glándulas solamente en dos regiones del conducto alimentario, el esófago y el duodeno. La submucosa contiene vasos sanguíneos y linfáticos, así como un componente del **sistema nervioso entérico** denominado **plexo submucoso de Meissner (plexo de Meissner).** Este plexo, que alberga también los cuerpos de neuronas parasimpáticas posganglionares, controla la motilidad de la mucosa (y hasta cierto punto, la de la submucosa) y la actividad secretora de sus glándulas.

Muscular externa

La muscular externa suele estar formada por una capa circular interna y otra longitudinal externa de músculo liso.

La **muscular externa,** una gruesa capa muscular, rodea la submucosa y se encarga de la **actividad peristáltica:** el movimiento del contenido de la luz a lo largo del tubo digestivo. La muscular externa, formada por músculo liso (excepto en el esófago), suele organizarse en dos capas: una capa circular interna y otra longitudinal externa. Ciertas células musculares lisas modificadas, las **células intersticiales de Cajal,** experimentan contracciones rítmicas. Por lo tanto, se consideran los marcapasos para que se contraiga la muscular externa. Entre estas dos capas musculares se sitúa un segundo componente del sistema nervioso entérico, conocido como **plexo mientérico de Auerbach (plexo de Auerbach),** que regula la actividad de la muscular externa (y, en menor medida, la actividad de la mucosa). El plexo de Auerbach alberga también cuerpos de neuronas parasimpáticas posganglionares.

Las capas circular interna y longitudinal externa siguen una orientación helicoidal. No obstante, el paso de vuelta de las espirales varía: la capa circular interna describe una espiral muy cerrada, mientras que la capa longitudinal externa sigue una espiral más abierta en ambas capas musculares.

Serosa o adventicia

La muscular externa está envuelta por una delgada capa de tejido conjuntivo que puede estar rodeada o no por el epitelio simple plano (escamoso) del peritoneo visceral. Si la región del conducto alimentario es intraperitoneal, está revestida por peritoneo, y el epitelio simple plano que la recubre recibe el nombre de **serosa.** Cuando el órgano es retroperitoneal, se adhiere al tejido conjuntivo de la pared del cuerpo por medio de su componente de tejido conjuntivo denso e irregular y recibe el nombre de **adventicia.**

Inervación del tubo digestivo

El sistema nervioso entérico, que inerva el conducto alimentario, está modulado por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

La inervación del conducto alimentario consta de dos componentes nerviosos: un elemento intrínseco, o **sistema nervioso entérico,** y el elemento extrínseco, es decir, los **sistemas nerviosos simpático y parasimpático.** El sistema nervioso entérico es completamente autosuficiente; sin embargo, sus funciones suelen modificarse por los componentes simpático y parasimpático. De hecho, si se cortan las conexiones simpáticas y parasimpáticas de todo el intestino no se interfiere en las funciones del conducto alimentario.

Sistema nervioso entérico

El sistema nervioso entérico está formado por numerosos ganglios repetidos que constituyen lo que se conoce como plexo submucoso de Meissner y plexo mientérico de Auerbach.

El **sistema nervioso entérico,** considerado el tercer componente del sistema nervioso autónomo, abarca toda la longitud del conducto alimentario, desde el esófago hasta el ano y se encarga de controlar la secreción y la motilidad del conducto alimentario. Los aproximadamente 500 millones de neuronas del sistema nervioso entérico se distribuyen en gran parte formando pequeños grupos de cuerpos neuronales y fibras nerviosas asociadas en el **plexo mientérico de Auerbach (plexo de Auerbach)** y el **plexo submucoso de Meissner (plexo de Meissner).** El número de neuronas asociadas al sistema nervioso entérico es cinco veces mayor que el número total de neuronas de la médula espinal, lo que parece indicar que el plexo nervioso entérico constituye un elemento de enorme importancia.

En términos generales, la motilidad peristáltica del tubo digestivo depende del plexo mientérico, mientras que la función secretora, el movimiento de la mucosa y la regulación del flujo sanguíneo local dependen del plexo submucoso. Por otra parte, el plexo mientérico se encarga no solo de las funciones locales, sino también de las que se dan en gran parte del tubo digestivo, mientras que el plexo submucoso atiende fundamentalmente a las que tienen lugar cerca de cada grupo particular de neuronas. Como sucede con cualquier generalización, existen excepciones a estas normas. Por consiguiente, hay que tener presente que se produce una gran interacción entre los dos conjuntos de plexos, y se ha postulado la existencia de un posible control mutuo.

Los **componentes sensitivos** localizados en la pared del tubo digestivo transmiten información sobre el contenido luminal, el estado de la musculatura y el estado secretor del intestino a los plexos cercanos donde se origina la información, así como a los plexos situados a una distancia considerable del origen de la información. De hecho, parte de la información se transmite a los ganglios sensitivos y al sistema nervioso central (SNC) a través de fibras nerviosas que acompañan a las fibras simpáticas y parasimpáticas que inervan el tubo digestivo.

Inervación parasimpática y simpática al intestino

La inervación parasimpática estimula el peristaltismo, inhibe los músculos esfinterianos y pone en marcha la actividad secretora. Los nervios simpáticos inhiben el peristaltismo y activan los músculos esfinterianos.

Gran parte del tubo digestivo recibe su **inervación parasimpática** del nervio vago (X par craneal). Sin embargo, el colon descendente y el recto están inervados por **nervios espinales sacros (flujo de salida espinal).** La mayoría de las fibras del nervio vago son sensitivas y transmiten información procedente de receptores de la mucosa y capas musculares del conducto alimentario al SNC. A menudo, las respuestas a la información son transmitidas por fibras vagales eferentes desde el SNC hasta el tubo digestivo. Las fibras parasimpáticas hacen sinapsis con los cuerpos de neuronas parasimpáticas posganglionares y con los cuerpos neuronales del sistema nervioso entérico de ambos plexos. La inervación parasimpática se encarga de inducir la secreción de las glándulas del tubo digestivo y la contracción del músculo liso.

La **inervación simpática,** que controla el flujo de sangre al conducto alimentario, procede de los nervios esplácnicos. En términos generales, podemos decir que la inervación parasimpática estimula el peristaltismo, inhibe los esfínteres musculares y pone en marcha la actividad secretora, mientras que la inervación simpática inhibe el peristaltismo y activa los esfínteres musculares.

En los apartados siguientes de este capítulo describiremos las diferentes regiones del conducto alimentario, haciendo hincapié en sus diferencias con respecto a la estructura general.

Esófago

La **mucosa del esófago,** un tubo muscular de unos 25 cm de longitud que conecta la bucofaringe al estómago, presenta numerosos pliegues longitudinales con surcos que hacen que la luz parezca obstruida. Sin embargo, cuando el bolo desciende por el esófago hacia el estómago, los pliegues desaparecen, el esófago se distiende y la luz se abre.

Histología esofágica

Mucosa

La mucosa esofágica está constituida por un epitelio plano estratificado, una lámina propia fibroelástica y una capa de músculo liso formada únicamente por una muscular de la mucosa longitudinal.

La mucosa del esófago consta de tres capas: epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa (figs. 17.2 y 17.3).

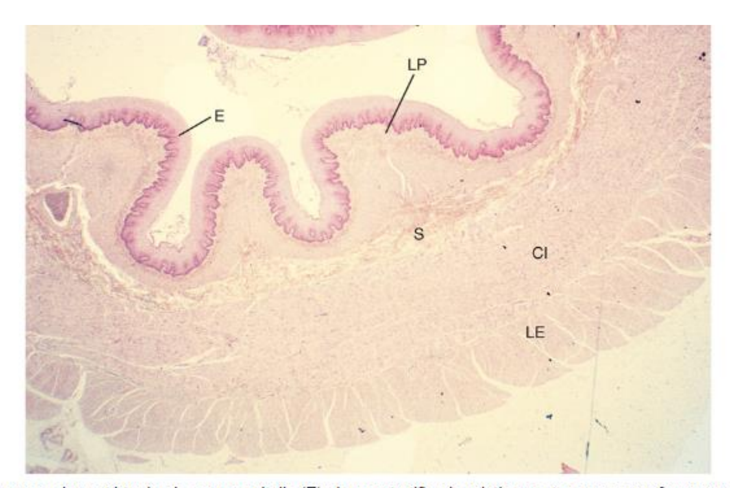


FIG. 17.2 Esófago. Se puede ver que su luz está tapizada por un epitelio (E) plano estratificado relativamente grueso que forma un aparato reticular bien desarrollado junto con la lámina propia (LP) subyacente. La submucosa (S) está envuelta por una gruesa muscular de la mucosa externa compuesta a su vez por las capas musculares circular interna (CI) y longitudinal externa (LE) (×17).

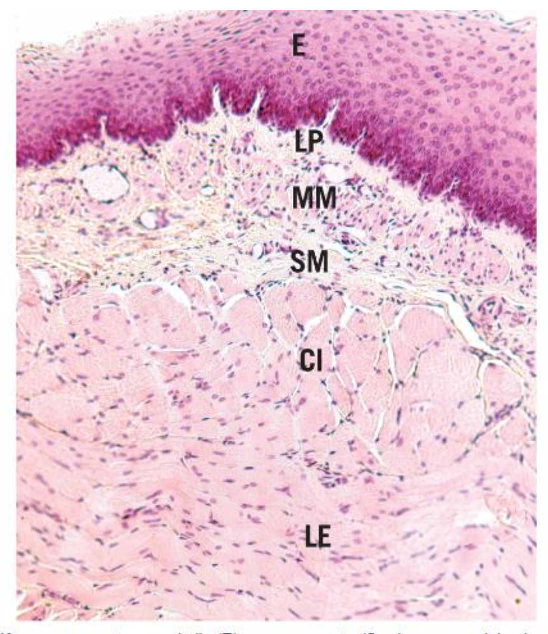


FIG. 17.3 Micrografía a bajo aumento del esófago que muestra su epitelio (E) escamoso estratificado no queratinizado, su lámina propia (LP) estrecha y la muscular de la mucosa (MM), así como la submucosa (SM). Obsérvese que las capas musculares circular interna (CI) y longitudinal externa (LE) de la muscular externa están compuestas de fibras musculares esqueléticas, lo que indica que este corte se ha obtenido del tercio superior del esófago (×132).

El **epitelio plano estratificado no queratinizado** de 0,5 mm de espesor que delimita la luz del esófago se interdigita con la lámina propia formando un aparato reticular bien desarrollado. El epitelio se regenera mucho más lentamente que en el resto del tubo digestivo; las células que se forman en el estrato basal del epitelio alcanzan la superficie al cabo de unas 3 semanas. Entre los queratinocitos del epitelio se intercalan **células presentadoras de antígenos,** conocidas como **células de Langerhans,** que fagocitan y degradan los antígenos y dan lugar a polipéptidos de pequeño tamaño conocidos como **epítopos** (las células de Langerhans se describen en el cap. 14, «Integumento»).

La **lámina propia** no tiene nada destacable. Alberga las **glándulas cardiales esofágicas,** que se localizan solo en dos regiones del esófago, un grupo cerca de la faringe y el otro cerca de su unión con el estómago. Alberga también algunos folículos linfoides, componentes del tejido linfoide asociado al intestino (GALT, *gut-associated lymphoid system*). La **muscular de la mucosa** es inusual por el hecho de que consta únicamente de *una capa* de fibras musculares lisas longitudinales que aumentan de grosor en las proximidades del estómago.

Las **glándulas cardiales esofágicas** producen una secreción mucosa que cubre el revestimiento del esófago, lubricándolo para proteger el epitelio y facilitar el transporte del bolo hasta el estómago.

Submucosa

La submucosa del esófago alberga glándulas mucosas conocidas como glándulas esofágicas propiamente dichas.

La **submucosa** del esófago está constituida por un tejido conjuntivo fibroelástico denso que alberga las **glándulas esofágicas propiamente dichas.** El esófago y el duodeno son las dos únicas regiones del conducto alimentario que poseen glándulas en la submucosa.

Las micrografías electrónicas de estas glándulas tubuloacinares indican que sus unidades secretoras constan de dos tipos de células: mucosas y serosas. Las **células mucosas** poseen núcleos basales planos y acumulaciones apicales de gránulos de secreción llenos de mucinógeno. Las **células serosas** poseen núcleos redondos en posición central y numerosos gránulos citoplásmicos de secreción que contienen la proenzima **pepsinógeno** y la sustancia antibacteriana **lisozima.** Los conductos de estas glándulas drenan sus secreciones a la luz del esófago.

El **plexo submucoso** ocupa su ubicación habitual dentro de la submucosa, cerca de la capa circular interna de la muscular externa.

Muscular externa y adventicia

La muscular externa del esófago está formada por células musculares lisas y esqueléticas.

La **muscular externa** del esófago consta de las dos capas habituales: la circular interna y la longitudinal externa. Sin embargo, estas capas presentan la característica distintiva de que están constituidas por fibras musculares tanto esqueléticas como lisas. La muscular externa del tercio superior del esófago consta fundamentalmente de músculo esquelético y está inervada por el nervio vago (X par craneal), el tercio medio está compuesto por músculo liso y esquelético, y el tercio inferior posee únicamente fibras musculares lisas inervadas por fibras nerviosas del sistema nervioso entérico. El **plexo de Auerbach** ocupa su posición habitual entre las capas musculares lisas circular interna y longitudinal externa de la muscular externa.

El esófago está recubierto por una **adventicia** hasta que atraviesa el diafragma. A partir de ese punto, está cubierto por una **serosa.**

Histofisiología del esófago

El bolo alimenticio que entra en el esófago es transportado, gracias a la acción peristáltica de la muscular externa, hacia el estómago a una velocidad de 50 mm/s. El esófago posee esfínteres fisiológicos a dos alturas, el *esfínter esofágico superior (esfínter faringoesofágico),* diseñado para impedir el reflujo hacia la faringe desde el esófago, y los dos *esfínteres esofágicos inferiores (esfínteres gastroesofágicos),* compuestos del **esfínter interno** (formado por músculo liso) y el **esfínter externo** (compuesto de músculo esquelético del diafragma). Estos dos esfínteres esofágicos inferiores normalmente impiden el reflujo hacia el esófago desde el estómago. El esfínter gastroesofágico interno se encuentra en la zona en la que el esófago atraviesa el diafragma y se une al estómago. Las fibras musculares de este esfínter mantienen en todo momento el tono, excepto cuando un bolo está a punto de pasar al estómago o cuando el individuo vomita. El esfínter esofágico externo rodea el esófago para cerrar su luz durante la inspiración y cuando aumenta la presión intraabdominal (p. ej., durante la defecación).

Correlaciones clínicas

1. A su paso por el diafragma, el esófago se refuerza con fibras de esa estructura muscular. En algunas personas se produce un desarrollo anómalo y queda un resquicio en el diafragma alrededor de la pared del esófago que permite que el estómago se hernie hacia la caja torácica. Este trastorno, conocido como **hernia de hiato**, debilita el esfínter gastroesofágico y permite el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.
2. Un esfínter gastroesofágico debilitado o que no funciona correctamente permite que el contenido del estómago vuelva al esófago; es lo que se conoce como **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).** Debido a la entrada del contenido ácido del estómago en la luz esofágica, suele producirse una sensación de ardor (pirosis) en la zona mesoesternal del tórax, que a veces se acompaña de regurgitación. La ERGE afecta aproximadamente al 15-20% de la población de los países desarrollados. En la mayoría los casos es posible tratar este trastorno modificando el estilo de vida del paciente, por ejemplo, haciéndole perder peso; mediante ejercicio controlado; elevando la cabeza por la noche, y suprimiendo las comidas ácidas, picantes y grasas, el café, el alcohol y otros alimentos que el paciente compruebe que agravan su trastorno. Si los cambios en el estilo de vida no permiten controlar el proceso, puede que haya que recurrir a fármacos como los **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** e incluso a la cirugía. Curiosamente, se ha publicado que los pacientes que toman IBP muestran mayor incidencia de deficiencia de vitamina B_{12} que los que no reciben esos fármacos. Además, las personas que toman IBP tienen un riesgo de desarrollar nefropatía crónica o nefropatía terminal un 33% mayor que los pacientes tratados con otros fármacos frente a la ERGE, como los antagonistas del receptor de histamina 2.
3. El **síndrome de Barrett** parece ser un trastorno premaligno causado inicialmente por la ERGE. Una parte del epitelio plano estratificado no queratinizado del esófago (generalmente del segmento inferior) es sustituido por un epitelio cilíndrico simple que se parece a la mucosa del estómago. En el examen endoscópico, esta zona metaplásica tiene un color rojizo; para diagnosticar un síndrome de Barrett deben estar afectados como mínimo 3 cm del esófago. Si se identifican numerosos parches rojos en el esófago inferior, puede que haya que proceder a la resección esofágica.

Estómago

El estómago se encarga de formar y procesar los alimentos ingeridos para convertirlos en un líquido ácido y espeso denominado quimo.

El **estómago** es una estructura en forma de saco que, en estado de reposo en un adulto medio, tiene un volumen de tan solo 50 ml. Sin embargo, cuando está completamente distendido, puede albergar aproximadamente 1.500 ml de alimentos y jugos gástricos. Al expandirse, el estómago mantiene una presión intraluminal relativamente constante gracias a la grelina y al reflejo vagovagal. La hormona **grelina,** liberada por las células del sistema neuroendocrino difuso (DNES, *diffuse neuroendocrine system*), no solo induce la sensación de hambre, sino que también modula la relajación receptiva de las fibras musculares lisas de la muscular externa. En el **reflejo vagovagal,** el nervio vago envía información de retroalimentación a la muscular externa del estómago para mantener la musculatura relajada. Además, este nervio induce otros tres efectos: 1) estimula la síntesis de **ácido clorhídrico (HCl)** por las células parietales; 2) libera histamina por las células de tipo enterocromafín (ECL, *enterochromaffin-like*), y 3) inhibe a las células δ, cuya función consiste en impedir la liberación de gastrina por las células G (v. apartado sobre «producción de HCl», más adelante).

Desde el punto de vista anatómico, el estómago presenta una curvatura menor cóncava y una curvatura mayor convexa. En el examen macroscópico se distinguen en el estómago cuatro regiones:

- **Cardias:** una zona estrecha a nivel de la unión gastroesofágica de 2-3 cm de anchura.
- **Fondo:** una zona abovedada a la izquierda del esófago, a menudo llena de gas.
- **Cuerpo *(corpus):*** la zona de mayor tamaño, responsable de la formación del quimo.
- **Píloro (antro pilórico):** un segmento infundibular, contraído, con un grueso **esfínter pilórico** que controla la liberación intermitente de quimo al duodeno.

Histología gástrica

Desde el punto de vista histológico, se considera que el estómago tiene tres regiones: cardial, fúndica y pilórica. Como el fondo y el cuerpo son idénticos, ambos se denominan en conjunto **región fúndica.** Las tres regiones gástricas presentan **arrugas,** unos pliegues longitudinales de la mucosa y la submucosa (aunque transversales en el antro pilórico), que desaparecen al distenderse el estómago. Las arrugas permiten que el estómago se expanda al llenarse con la comida y los jugos gástricos. Además, el revestimiento epitelial del estómago se invagina hacia la mucosa, formando las **fosas gástricas (fovéolas),** que son poco profundas en la región del cardias y muy profundas en la zona del píloro. Las fosas gástricas incrementan la superficie del revestimiento gástrico. Existen entre cinco y siete **glándulas gástricas** de la lámina propia que drenan en el fondo de cada una de las fosas gástricas.

A continuación describimos la región del fondo gástrico, ya que la anatomía microscópica de las demás regiones es solo una variante de la que se observa en la región fúndica. En la figura 17.4 se representan esquemáticamente los principales elementos histológicos de la región fúndica.

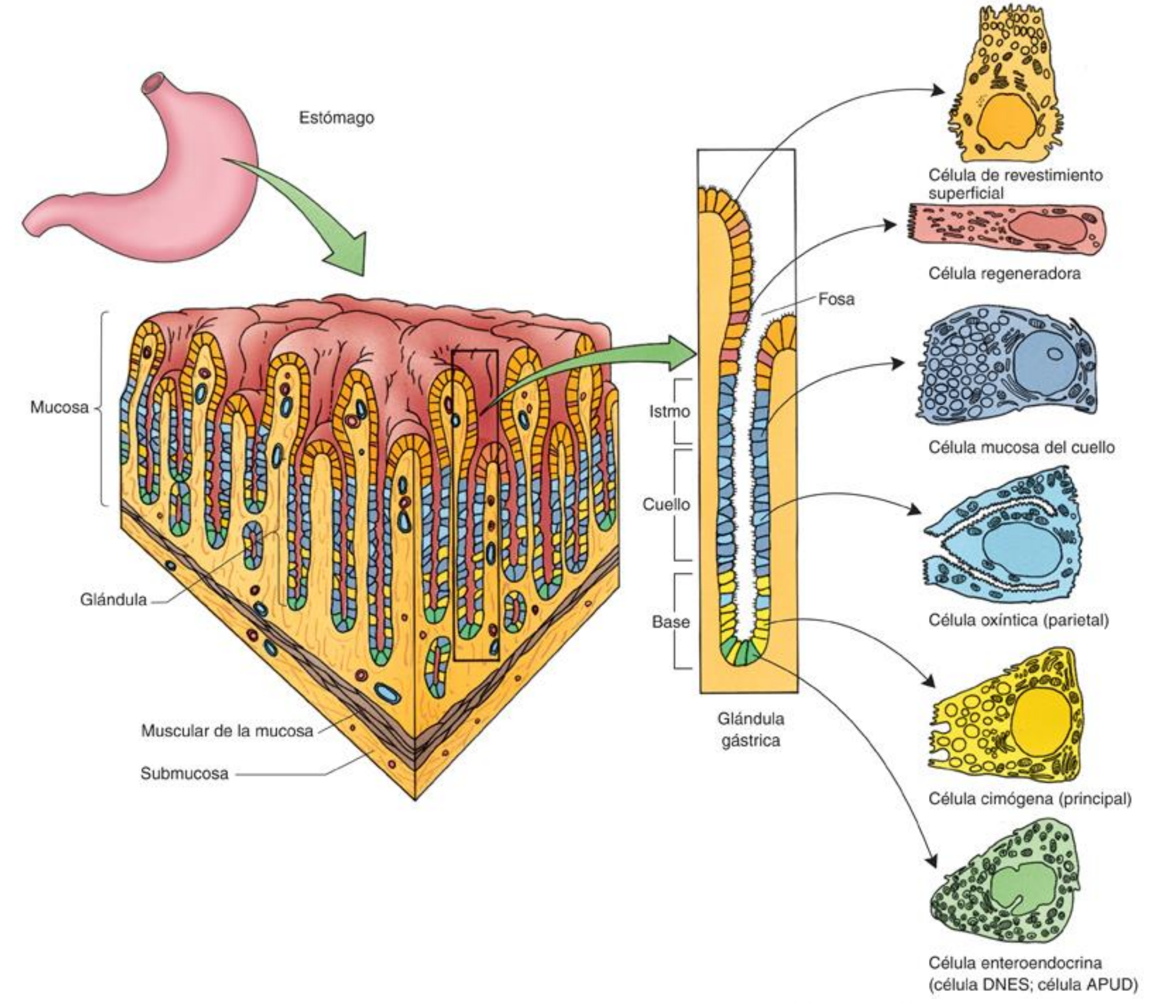


FIG. 17.4 Diagrama esquemático del fondo del estómago y la glándula fúndica, y su composición celular. Las glándulas fúndicas desembocan en el fondo de las fosas gástricas. Cada glándula se subdivide en un istmo, un cuello y una base. *APUD,* captación y descarboxilación de precursores de aminas; *DNES,* sistema neuroendocrino difuso.

Mucosa fúndica

La **mucosa** del fondo del estómago consta de los tres componentes habituales: 1) un epitelio que tapiza la luz; 2) una zona de tejido conjuntivo subyacente, o lámina propia, y 3) los estratos de músculo liso que forman la muscular de la mucosa.

Epitelio

El revestimiento epitelial del estómago secreta una mucosidad visible que se adhiere a la mucosa gástrica y la protege.

La luz del fondo del estómago está revestida por un epitelio cilíndrico simple compuesto por células de revestimiento superficial, células regeneradoras y unas pocas células gustativas (células del gusto). Las **células de revestimiento superficial** producen una gruesa capa mucosa como gelatina conocida como **moco visible** (fig. 17.5), que se adhiere al revestimiento del estómago y lo protege de la autodigestión. Además, los iones bicarbonato atrapados en esta capa mucosa ayudan a mantener un pH relativamente neutro en la interfaz con las membranas celulares de las células de revestimiento luminal, a pesar del pH bajo (ácido) del contenido luminal. Las células de revestimiento superficial penetran en las fosas gástricas y forman su revestimiento epitelial. Las **células regeneradoras** también están presentes en la base de esas fosas, pero, como son más numerosas en el cuello de las glándulas gástricas, las describiremos junto con esas glándulas. En el epitelio fúndico hay también unas pocas **células gustativas** que reconocen los sabores dulce, amargo y umami (v. apartado «Intestino delgado», más adelante, y el apartado «Botones gustativos», en el cap. 16).

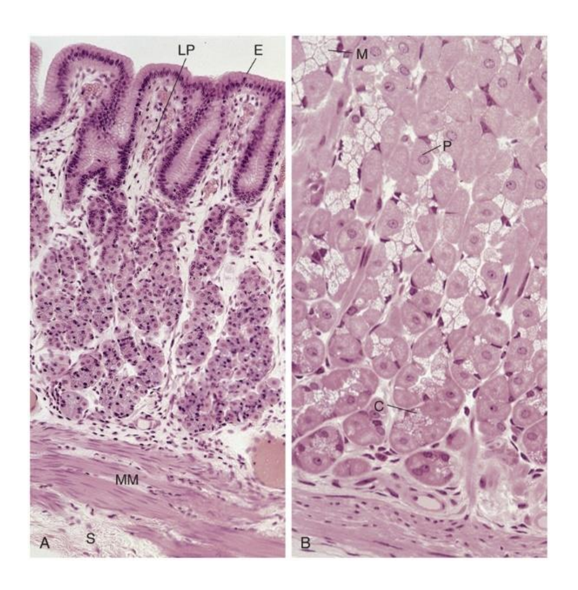


FIG. 17.5 (A) Micrografía de la mucosa del fondo gástrico. La mucosa está constituida por el epitelio (E) cilíndrico simple, el tejido conjuntivo de la lámina propia (LP) y la muscular de la mucosa (MM). En la esquina inferior izquierda de la micrografía se puede ver una pequeña zona de la submucosa (S) (×132). (B) Micrografía de las glándulas fúndicas. Obsérvese que las glándulas están muy compactadas y que gran parte del tejido conjuntivo está comprimido en láminas muy finas ocupadas por capilares. *C,* célula principal; *M,* célula mucosa del cuello; *P,* célula parietal (×270).

Las superficies apicales de las células de revestimiento superficial poseen microvellosidades cortas, gruesas y recubiertas de glicocálix y su citoplasma apical presenta gránulos de secreción que contienen el precursor del moco visible (fig. 17.6). Estas células forman intrincadas zónulas oclusivas y adherentes con las células vecinas y su citoplasma basal está ocupado por el núcleo, las mitocondrias y el aparato celular encargado de sintetizar y empaquetar las proteínas.

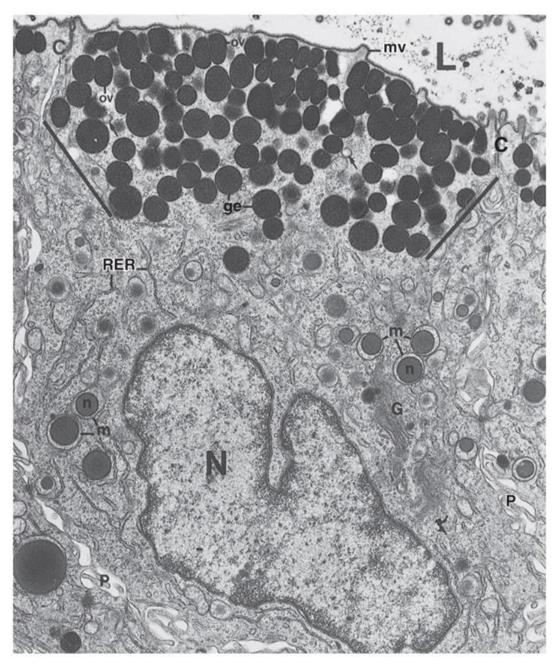


FIG. 17.6 Micrografía electrónica de una célula de revestimiento superficial correspondiente al cuerpo del estómago de un ratón (×11.632). *C,* complejo de unión; *G,* aparato de Golgi; ge, gránulos esféricos; *L,* luz; *m,* mitocondria con densidades esféricas de gran tamaño conocidas como nódulos (n); *mv,* microvellosidad; *N,* núcleo; *ov,* gránulos de secreción ovales; *P,* proyecciones intercelulares; *RER,* retículo endoplasmático rugoso. (Tomado de Karam SF, Leblond CP. Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. *Anat Rec.* 1992;232:231-246. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Lámina propia

La **lámina propia** es un tejido muy vascularizado poblado de células plasmáticas, linfocitos, mastocitos y fibroblastos, y componentes adicionales del GALT, así como células musculares lisas dispersas. Sin embargo, gran parte de la lámina propia está ocupada por unos 15 millones de glándulas gástricas densamente apiñadas, conocidas como ***glándulas fúndicas (oxínticas)*** en la región fúndica (v. figs. 17.5 y 17.7).

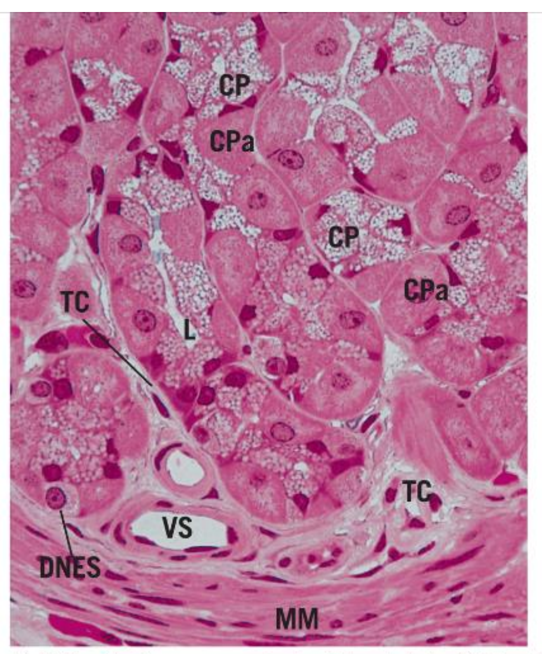


FIG. 17.7 Micrografía a gran aumento de la región fúndica del estómago que muestra las células principales (CP), las células parietales (CPa), las células DNES, la luz estrecha (L) de las glándulas fúndicas, la escasa cantidad de tejido conjuntivo (TC), los vasos sanguíneos (VS) y la muscular de la mucosa (MM) (×540).

Glándulas fúndicas

Las **glándulas fúndicas** están formadas por seis tipos de células: células de revestimiento superficial, células parietales (oxínticas), células regeneradoras (madre), células mucosas del cuello, células principales (cimógenas) y células DNES. Cada glándula se extiende desde la muscular de la mucosa hasta la base de la fosa gástrica y se subdivide en tres regiones: 1) istmo, 2) cuello y 3) base, y esta última es la más larga (v. fig. 17.4). En la tabla 17.1 se muestra la distribución de estas células entre las tres regiones de la glándula.

Tabla 17.1

Distribución de los diferentes tipos de células en las glándulas fúndicas

Región	Tipos de células
Istmo	Células de revestimiento superficial y algunas células DNES
Cuello	Células mucosas del cuello, células regeneradoras, células parietales y algunas células DNES
Base	Células principales, células parietales ocasionales y algunas células DNES

DNES, sistema neuroendocrino difuso.

Ya hemos descrito anteriormente las **células de revestimiento superficial** de la región del istmo. En los apartados siguientes explicaremos la estructura y la función de los otros cinco tipos de células.

Células mucosas del cuello

Las células mucosas del cuello producen una mucosidad soluble que se mezcla con el quimo y lo lubrica, reduciendo la fricción durante su desplazamiento a lo largo del tubo digestivo.

Las **células mucosas del cuello** de forma cilíndrica tienen unas microvellosidades cortas, núcleos y mitocondrias en posición basal y un aparato de Golgi y un retículo endoplasmático rugoso (RER) muy desarrollados (fig. 17.8). Su citoplasma apical está lleno de gránulos de secreción que contienen **moco soluble** (no el moco visible sintetizado por las células de revestimiento superficial), que lubrica el revestimiento del estómago, reduciendo de ese modo las fuerzas de fricción que se generan al batir el contenido gástrico. Las membranas laterales de las células mucosas del cuello forman zónulas oclusivas y adherentes con las células adyacentes.

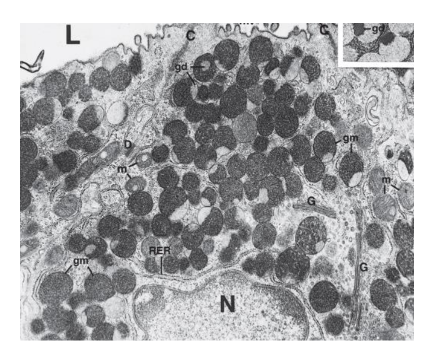


FIG. 17.8 Micrografía electrónica de una célula mucosa del cuello correspondiente al cuerpo del estómago de un ratón. *Detalle:* gránulo de secreción. *C,* complejo de unión; *D,* desmosoma; *G,* aparato de Golgi; *gd,* gránulo de núcleo denso; *gm,* gránulos mucosos; *L,* luz; *m,* mitocondria; *mv,* microvellosidad; *N,* núcleo; *RER,* retículo endoplasmático rugoso. (Tomado de Karam SF, Leblond CP. Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. *Anat Rec.* 1992;232:231-246. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Células regeneradoras (madre)

Dispersas entre las células mucosas del cuello de las glándulas fúndicas hay un número relativamente reducido de **células regeneradoras** delgadas (v. fig. 17.4). Estas células no poseen muchos orgánulos, pero disponen de una gran cantidad de ribosomas; sus núcleos ocupan una posición basal, poseen poca heterocromatina y tienen un nucléolo muy grande. Las membranas laterales de estas células forman también zónulas oclusivas y adherentes con las de las células adyacentes.

Las células regeneradoras proliferan para reponer todas las células especializadas que tapizan las glándulas fúndicas, las fosas gástricas y la superficie luminal. Las células recién formadas migran a sus nuevas posiciones, ya sea en la profundidad de la glándula o en la fosa y el revestimiento gástricos. Las células de revestimiento superficial, las células DNES y las células mucosas del cuello se renuevan cada 5-7 días; debido a ello, las células regeneradoras tienen una tasa de proliferación muy alta.

Células parietales (oxínticas)

Las células parietales producen ácido clorhídrico y el factor intrínseco gástrico; estos dos productos pasan a la luz del estómago.

Las **células parietales** son grandes, tienen forma redondeada o piramidal y se localizan principalmente en la mitad superior de las glándulas fúndicas y solo de forma ocasional en su base (v. figs. 17.4, 17.5 y 17.7). Tienen un diámetro de 20 a 25 µm aproximadamente, y se localizan en la periferia de la glándula. Estas células fabrican **HCl** y el **factor intrínseco gástrico.**

Correlaciones clínicas

El **factor intrínseco gástrico** es una glicoproteína que se secreta a la luz del estómago y cuya presencia es necesaria para que se absorba la vitamina B_{12} del íleon. La ausencia de este factor da lugar a carencia de vitamina B_{12}, con la consiguiente aparición de **anemia perniciosa.** Dado que el hígado almacena grandes cantidades de vitamina B_{12}, para que se produzca una carencia de esta vitamina pueden pasar varios meses desde que se interrumpe la síntesis de factor intrínseco gástrico.

Las células parietales poseen núcleos redondos en posición basal y un citoplasma eosinófilo. Su característica más notable es la presencia de invaginaciones en la membrana plasmática apical, formando unos **canalículos intracelulares** muy profundos tapizados por microvellosidades (figs. 17.9 y 17.10). El citoplasma que linda con los canalículos intracelulares contiene muchas vesículas redondas y tubulares: el **sistema tubulovesicular.** Las células parietales poseen numerosas mitocondrias, cuyo volumen total representa casi la mitad del volumen citoplásmico. La cantidad de RER y de aparato de Golgi es escasa.



FIG. 17.9 Micrografía electrónica de una célula parietal procedente del cuerpo del estómago de un ratón (×14.000). *G,* aparato de Golgi; *m,* mitocondria; *mv,* microvellosidad; *Ox,* núcleo de célula oxífila; *Tu,* aparato tubulovesicular. (Tomado de Rhodin JAG. *An Atlas of Ultrastructure.* Philadelphia: WB Saunders; 1963.)

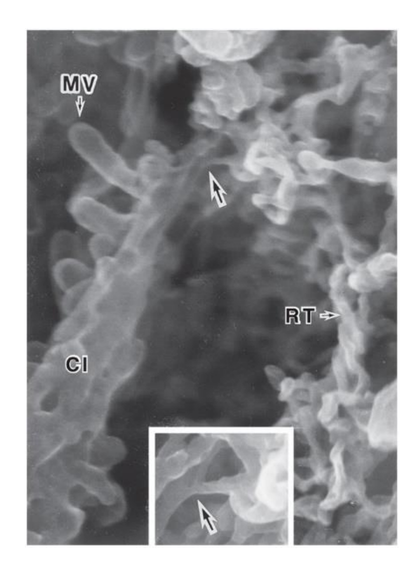


FIG. 17.10 Imagen en el microscopio electrónico de barrido de la superficie fracturada de una célula parietal en reposo. Se ha eliminado la matriz citoplásmica mediante el método de aldehído-osmio-DMSO-osmio (o método A-ODO), que deja al descubierto las membranas citoplásmicas. La red tubulovesicular (RT) está conectada con el canalículo intracelular (CI) tapizado por microvellosidades (MV, *flecha*) (×50.000). *Detalle:* imagen a gran aumento de la zona señalada por la *flecha* en el *recuadro* (×100.000). (Tomado de Ogata T, Yamasaki Y. Scanning EM of the resting gastric parietal cells reveals a network of cytoplasmic tubules and cisternae connected to the intracellular canaliculus. *Anat Rec.* 2000;258:15-24. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

El número de microvellosidades y la abundancia de vesículas del sistema tubulovesicular están relacionados indirectamente entre sí y varían en función de la actividad secretora de HCl de la célula. Durante la producción activa de HCl, el número de microvellosidades aumenta y el sistema tubulovesicular disminuye, lo que indica que la membrana almacenada en forma de túbulos y vesículas probablemente se utiliza para ensamblar las microvellosidades, multiplicando por 4 o por 5 la superficie de la célula como preparación para la producción de HCl.

El proceso de formación de las microvellosidades requiere energía e implica la polimerización de actina y miosina en forma de filamentos, que posteriormente interactúan para transportar las membranas del sistema tubulovesicular a las de los canalículos intracelulares. Las membranas almacenadas contienen gran cantidad de **ATPasa H^+/K^+** (una proteína que bombea protones desde el citoplasma hasta el canalículo intracelular).

Células principales (cimógenas)

Las células principales sintetizan las enzimas pepsinógeno, rennina y lipasa gástrica, y las liberan a la luz del estómago.

La mayoría de las células presentes en la base de las glándulas fúndicas son **células principales,** cuyas microvellosidades romas, cubiertas de glicocálix se proyectan hacia la luz de la glándula (v. figs. 17.4, 17.5 y 17.7). Estas células cilíndricas poseen un citoplasma basófilo, un núcleo en posición basal lisosomas ocasionales y una abundancia de RER, aparato de Golgi y numerosos gránulos de secreción situados apicalmente que contienen las proenzimas **pepsinógeno, rennina** y **lipasa gástrica** (fig. 17.11). La exocitosis del pepsinógeno desde las células principales es inducida por la estimulación nerviosa a través del nervio vago y por la unión de la hormona **secretina** a sus receptores presentes en la membrana plasmática basal.



FIG. 17.11 Micrografía electrónica de una célula principal del fondo del estómago de un ratón (×11.837). *CC,* célula cimógena (principal); *G,* aparato de Golgi; *gc,* gránulos de cimógeno; *L,* luz; *m,* mitocondria; *MB,* membrana basal; *N,* núcleo; *nu,* nucléolo; *RER,* retículo endoplasmático rugoso. (Tomado de Karam SF, Leblond CP. Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. *Anat Rec.* 1992;232:231-246. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Las células principales sintetizan también la hormona **leptina,** que actúa sobre el núcleo arqueado o infundibular del hipotálamo inhibiendo la sensación de hambre. Por consiguiente, es un antagonista de la hormona grelina.

Células del sistema neuroendocrino difuso (células enteroendocrinas; células APUD)

Las células DNES pueden ser abiertas o cerradas; sintetizan hormonas endocrinas, paracrinas y neurocrinas.

Hay dos tipos de células DNES, de **tipo abierto** y de **tipo cerrado.** Las de tipo abierto alcanzan la luz de la glándula gracias a unas prolongaciones apicales de tipo microvellosidades, las cuales pueden registrar el contenido de la luz gástrica. Las de tipo cerrado no poseen estas prolongaciones; por consiguiente, no tienen acceso a la luz gástrica. El citoplasma de las células DNES tiene un RER y un aparato de Golgi muy desarrollados, así como numerosas mitocondrias. Además, contienen gránulos de pequeño tamaño que ocupan la zona **basal** en la mayoría de las células (fig. 17.12). Todas las células DNES liberan el contenido de sus gránulos basales hacia la lámina propia. Las hormonas que liberan estas células recorren cortas distancias por el tejido intersticial actuando sobre células diana próximas (efecto paracrino), o bien pueden pasar a la circulación sanguínea y recorrer una cierta distancia para alcanzar la célula diana (efecto endocrino). Además, la sustancia que liberan puede ser idéntica a las neurosecreciones. Basándose en estas tres posibilidades, algunos investigadores han empleado los términos ***endocrino***, ***paracrino*** y ***neurocrino*** para diferenciar entre los tres tipos de sustancias secretadas.

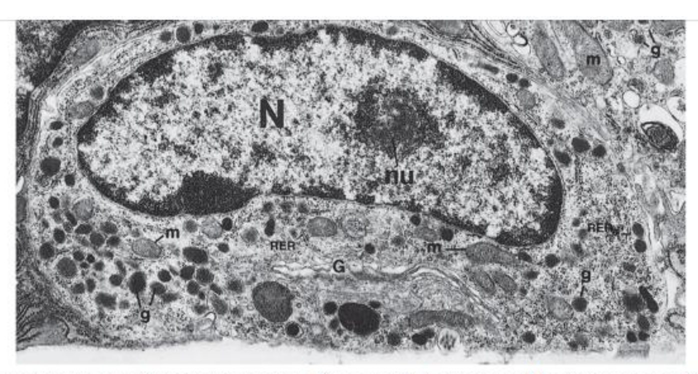


FIG. 17.12 Micrografía electrónica de una célula del sistema neuroendocrino difuso procedente del cuerpo del estómago de un ratón. g, gránulos de secreción; *G,* aparato de Golgi; *N,* núcleo; *nu,* nucléolo; *m,* mitocondria; *RER,* retículo endoplasmático rugoso. (Tomado de Karam SF, Leblond CP. Identifying and counting epithelial cell types in the "corpus" of the mouse stomach. *Anat Rec.* 1992;232:231-246. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Algunas de estas células reciben nombres específicos en función de la sustancia que sintetizan. En general, un mismo tipo de célula DNES secreta solo una hormona, aunque algunos tipos celulares pueden secretar dos hormonas diferentes. Existen al menos 13 tipos diferentes de células DNES, y solo algunas de ellas se encuentran en la mucosa del estómago. En la tabla 17.2 se enumeran la mayoría de las células mejor conocidas; se incluye su ubicación, el tamaño de sus gránulos y la sustancia que secretan, así como la acción de las sustancias que liberan. Se han podido identificar células DNES no solo en el tubo digestivo, sino también en el aparato respiratorio y en el páncreas endocrino. Además, algunos de los productos que sintetizan y liberan estas células DNES son idénticos a las neurosecreciones presentes en el SNC. Solo conocemos en parte la importancia de su tan variable ubicación y de las sustancias que sintetizan.

Tabla 17.2

Células y hormonas del sistema neuroendocrino difuso del tubo digestivo

Célula	Ubicación	Hormona que sintetiza	Tamaño de los gránulos (nm)	Acción hormonal
A	Estómago e intestino delgado	Glucagón (enteroglucagón)	250	Estimula la glucogenólisis por los hepatocitos, con lo que incrementa la glucemia
D	Estómago, intestinos delgado y grueso	Somatostatina	350	Inhibe la liberación de hormonas por las células DNES que se encuentran en su proximidad
EC	Estómago, intestinos delgado y grueso	Serotonina; sustancia P	300	Incrementa el movimiento peristáltico
ECL	Estómago	Histamina	450	Estimula la secreción de HCl
G	Estómago e intestino delgado	Gastrina	300	Estimula la secreción de HCl, la motilidad gástrica (especialmente la contracción de la región pilórica y la relajación del esfínter pilórico para regular el vaciado gástrico) y la proliferación de células regeneradoras en el cuerpo del estómago
GL	Estómago, intestinos delgado y grueso	Glicentina	400	Estimula la glucogenólisis por los hepatocitos, con lo que incrementa la glucemia

GL	Estómago, intestinos delgado y grueso	Glicentina	400	Estimula la glucogenólisis por los hepatocitos, con lo que incrementa la glucemia
Gr (célula P/D1)	Estómago e intestino delgado, así como en las células Gr de los islotes de Langerhans del páncreas (secretada fundamentalmente por los adipocitos)	Grelina *y también*	¿?	La grelina induce sensación de hambre y modula la relajación receptiva de las fibras musculares lisas de la muscular externa
		Leptina		La leptina inhibe la sensación de hambre
I	Intestino delgado	Colecistocinina	250	Estimula la liberación de enzimas pancreáticas y la contracción de la vesícula biliar; también reduce la ingestión de alimentos y contrarresta los efectos de la gastrina
K	Intestino delgado	Péptido inhibidor gástrico (GIP)	350	Inhibe la secreción de HCl
L	Intestinos delgado y grueso	PYY	¿?	Reduce el apetito, limita la motilidad gástrica; estimula el funcionamiento del colon
		GLP-1		Estimula la secreción de insulina e inhibe la de glucagón; reduce el apetito
		GLP-2		Favorece la actividad mitótica en las criptas de Lieberkühn
		OXM		Reduce el apetito e incrementa el consumo de energía
Mo	Intestino delgado	Motilina		Incrementa el peristaltismo intestinal
N	Intestino delgado	Neurotensina	300	Incrementa el flujo de sangre al íleon y reduce la actividad peristáltica de los intestinos delgado y grueso
PP (F)	Estómago e intestino grueso (sobre todo por los islotes de Langerhans)	Polipéptido pancreático	180	Reduce el apetito
S	Intestino delgado	Secretina	200	Estimula la liberación de líquido rico en bicarbonato por el páncreas
VIP	Estómago, intestinos delgado y grueso	Péptido intestinal vasoactivo		Incrementa la actividad peristáltica de los intestinos delgado y grueso, y estimula la eliminación de agua e iones por el tubo digestivo

DNES, sistema neuroendocrino difuso; *EC*, célula enterocromafín; *ECL*, célula similar a la enterocromafín; *G*, célula productora de gastrina; *GL*, célula productora de glicentina; *GLP-1*, péptido similar al glucagón; *Gr*, células productoras de grelina; *HCl*, ácido clorhídrico; *MO*, célula productora de motilina; *N*, célula productora de neurotensina; *OXM*, oxintomodulina; *PP*, célula productora de polipéptido pancreático; *PYY*, péptido YY; *VIP*, célula productora de péptido intestinal vasoactivo.

Muscular de la mucosa del estómago

Las células musculares lisas que constituyen la **muscular de la mucosa** se organizan en tres capas. Las capas circular interna y longitudinal externa están claramente delimitadas. Sin embargo, no siempre se distingue la ocasional tercera capa, cuyas fibras se disponen circularmente **(circular más externa).**

Correlaciones clínicas

Las **células del sistema neuroendocrino difuso (DNES)** se localizan por todo el aparato respiratorio, el aparato digestivo y el páncreas. Estas células fabrican diversas hormonas y se las conoce por diferentes nombres, como **células argentafines** y **células argirófilas,** ya que se tiñen con sales argénticas; **células enterocromafines,** porque se tiñen con sales de cromo; **células APUD,** porque algunas realizan **captación y descarboxilación de precursores de aminas,** y **células enteroendocrinas**, porque se localizan en el epitelio del tubo digestivo y fabrican y liberan hormonas. Con la excepción de las células APUD, que derivan de las células de la cresta neural, las células DNES derivan de células regeneradoras del epitelio del conducto alimentario.

Diferencias entre la mucosa de las regiones cardial y pilórica

La mucosa de la **región cardial** del estómago se diferencia de la que existe en la región fúndica en que las fosas gástricas son menos profundas y la base de sus glándulas está muy enrollada. La población celular de estas glándulas cardiales está constituida fundamentalmente por células de revestimiento superficial, algunas células mucosas del cuello, unas cuantas células DNES y células parietales, y *ninguna célula principal* (figs. 17.13 y 17.14).

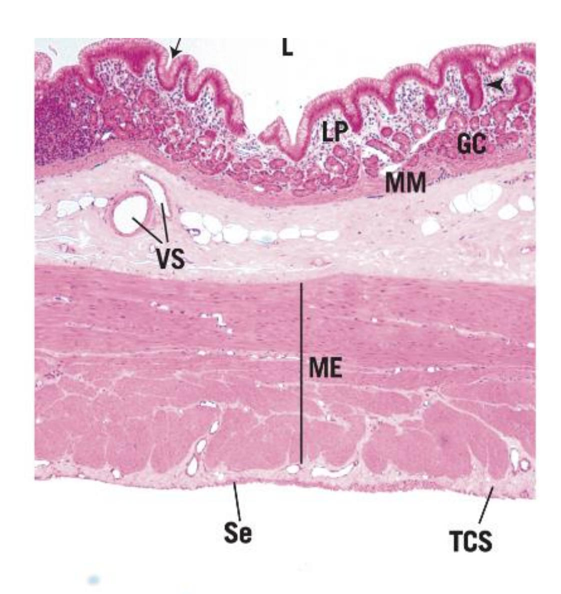


FIG. 17.13 Micrografía a muy bajo aumento que muestra la abertura de la fosita gástrica *(flecha)* a la luz (L) del cardias gástrico. La lámina propia (LP) y sus glándulas cardiales (GC) y la muscular de la mucosa (MM) son claramente evidentes. Los vasos sanguíneos (VS) de la submucosa y de la muscular externa (ME) son fácilmente identificables. Obsérvese la presencia de la serosa (Se) y del tejido conjuntivo subseroso (TCS) (56).

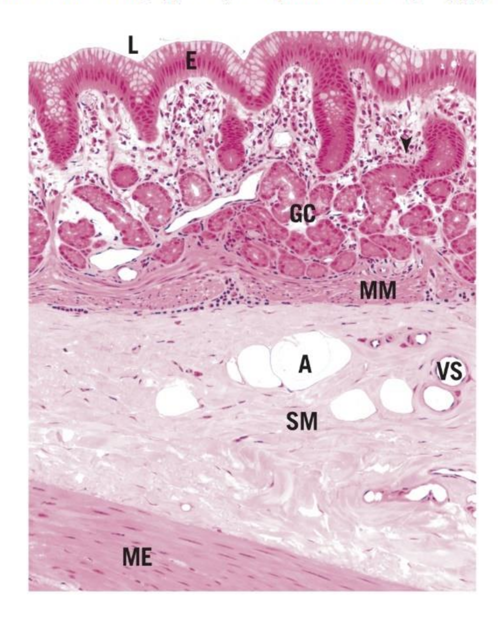


FIG. 17.14 Micrografía a bajo aumento que muestra el revestimiento epitelial (E) de la luz (L) del cardias gástrico. Las células del tejido conjuntivo *(punta de flecha)* de la lámina propia, sus glándulas cardiales (GC) y la muscular de la mucosa (MM) son claramente evidentes. Los vasos sanguíneos (VS) y los adipocitos (A) de la submucosa (SM) son fácilmente reconocibles. Obsérvese una sección pequeña de la muscular externa (ME) en la parte inferior izquierda (×132).

Las glándulas de la **región pilórica** contienen los mismos tipos de células que las de la región cardial, aunque en el píloro predominan las células mucosas del cuello. Además de producir moco soluble, estas células secretan **lisozima,** una enzima bactericida. Las glándulas pilóricas son muy contorneadas y suelen ramificarse. Además, las fosas gástricas de la región pilórica son más profundas que en las regiones cardial y pilórica, y descienden aproximadamente hasta la mitad de la distancia a la lámina propia (fig. 17.15; tabla 17.3).



FIG. 17.15 Micrografía del estómago pilórico. Las fosas gástricas son mucho más profundas aquí que en el cardias o el fondo del estómago. *F,* fosas gástricas; *LP,* lámina propia; *MM,* muscular de la mucosa (×132).

Tabla 17.3

Histología del conducto alimentario

Órgano	Epitelio	Tipo de células del epitelio	Lámina propia	Células de glándulas	Muscular de la mucosa	Submucosa	Muscular externa	Serosa o adventicia
Esófago	Plano estratificado no queratinizado		Glándulas cardiales esofágicas	Secretoras de moco	Solo la capa longitudinal	Glándulas esofágicas propiamente dichas	Circular interna y longitudinal externa	Adventicia (excepto serosa en la cavidad abdominal)
Estómago cardial	Cilíndrico simple	Células de revestimiento superficial (sin células caliciformes)	Glándulas cardiales; fosas gástricas poco profundas	Células mucosas del cuello de revestimiento superficial, células regeneradoras, células DNES, células parietales	Capas circular interna, longitudinal externa y, en algunos sitios, circular externa	Ausencia de glándulas	Oblicua interna, circular media, longitudinal externa	Serosa
Estómago fúndico	Cilíndrico simple	Células de revestimiento superficial (sin células caliciformes)	Glándulas fúndicas	Células de revestimiento superficial, células mucosas del cuello, células parietales, células regeneradoras, células principales, células DNES	Capas circular interna, longitudinal externa y, en algunos sitios, circular externa	Ausencia de glándulas	Oblicua interna, circular media, longitudinal externa	Serosa
Estómago pilórico	Cilíndrico simple	Células de revestimiento superficial (sin células caliciformes)	Glándulas pilóricas; fosas gástricas profundas	Células mucosas del cuello, células de revestimiento superficial, células parietales, células regeneradoras, células DNES	Capas circular interna, longitudinal externa y, en algunos sitios circular externa	Ausencia de glándulas	Oblicua interna, circular media (muy desarrollada para formar el esfínter pilórico), longitudinal externa	Serosa
Duodeno	Cilíndrico simple (células caliciformes)	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células DNES, células M ocasionales	Criptas de Lieberkühn	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Glándulas de Brunner	Circular interna, longitudinal externa	Serosa y adventicia

Yeyuno	Cilíndrico simple (células caliciformes)	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células DNES, células M ocasionales	Criptas de Lieberkühn	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausencia de glándulas	Circular interna, longitudinal externa	Serosa
Íleon	Cilíndrico simple (células caliciformes)	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células DNES, células M ocasionales	Criptas de Lieberkühn; placas de Peyer	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausencia de glándulas (las placas de Peyer pueden extenderse hasta esta capa)	Circular interna, longitudinal externa	Serosa
Colon[a]	Cilíndrico simple (células caliciformes)	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES	Circular interna, longitudinal externa	Ausencia de glándulas	Circular interna, longitudinal externa modificada para formar las tenias colónicas	Serosa y adventicia
Recto	Cilíndrico simple (células caliciformes)	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células DNES	Criptas de Lieberkühn poco profundas	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interna, longitudinal externa	Ausencia de glándulas	Circular interna, longitudinal externa	Adventicia
Conducto anal	Cúbico simple; plano estratificado no queratinizado; plano estratificado queratinizado		Columnas rectales: glándulas perianales; *en el ano:* folículos pilosos y glándulas sebáceas		Circular interna, longitudinal externa	Ausencia de glándulas; plexos hemorroidales interno y externo	Circular interna (forma el esfínter interno), longitudinal externa (se convierte en la lámina fibroelástica)	Adventicia
Apéndice	Cilíndrico simple (células caliciformes)	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células DNES, células M ocasionales	Criptas de Lieberkühn poco profundas; folículos linfoides	Células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células DNES, células de Paneth	Circular interno, longitudinal externo	Ausencia de glándulas; folículos linfoides *ocasionales;* posible infiltración adiposa	Circular interna, longitudinal externa	Serosa

DNES, sistema neuroendocrino difuso.

[a] Incluye el ciego.

Submucosa gástrica

El tejido conjuntivo colagenoso, denso e irregular de la **submucosa** gástrica posee una red vascular y linfática muy rica que irriga y drena los vasos de la lámina propia. La población celular de la submucosa se parece a la de cualquier otro tejido conjuntivo normal. El **plexo submucoso de Meissner** ocupa su posición habitual en el seno de la submucosa y cerca de la muscular externa.

Correlaciones clínicas

En ocasiones, una de las arterias que irrigan la curvatura menor del estómago, en lugar de ramificarse formando capilares de 0,1-0,5 mm de diámetro al entrar en la submucosa, lo hace en forma de una arteriola de 1-5 mm de diámetro. Las pulsaciones de esta arteriola aberrante pueden erosionar lentamente la submucosa, y el vaso se va acercando a la cubierta epitelial de la mucosa gástrica. Este defecto del desarrollo puede producir una complicación muy grave, conocida como **lesión de Dieulafoy,** que se caracteriza por la erosión de la pared arterial y el sangrado en la lámina propia y, en última instancia, hacia la luz gástrica. Los síntomas de presentación consisten en **hematemesis** (vómitos de sangre) y **melenas** (heces negras). Si no se diagnostica precozmente este trastorno y si la arteriola causante es lo bastante grande, el paciente puede fallecer a causa de una pérdida masiva de sangre.

Muscular externa del estómago

La muscular externa del estómago está formada por tres capas de músculo liso: la oblicua interna, la circular media y la longitudinal externa.

La **muscular externa** gástrica se dispone en tres capas, una **capa oblicua interna** mal delimitada; una capa **circular media** bien desarrollada, especialmente pronunciada en la región pilórica, donde forma el **esfínter pilórico,** y la capa **muscular longitudinal externa,** especialmente visible en la región cardial y el cuerpo del estómago, pero está poco desarrollada en el píloro. El **plexo mientérico de Auerbach** se localiza entre las capas circular media y longitudinal externa de la musculatura lisa.

Serosa gástrica

La totalidad de la superficie externa del estómago está revestida por una **serosa** formada por tejido conjuntivo subseroso, delgado y laxo, cubierto por un epitelio plano simple, liso y húmedo. Esta cubierta exterior proporciona un entorno casi exento de fricciones durante los movimientos de batido del estómago.

Correlaciones clínicas

Tres patógenos familiares, *Pseudomonas, Legionella* y *Cryptosporidium,* capaces de soportar los efectos letales de desinfectantes de uso común para la desinfección de piscinas, jacuzzis y el agua de las atracciones acuáticas, son la causa de la mayor parte de las infecciones asociadas al agua en EE. UU. Aproximadamente un tercio de las 27.000 infecciones causadas por estos tres microorganismos entre los años 2000 y 2014 sucedieron en piscinas de hoteles y jacuzzis, cerca de un 25% en piscinas públicas y otro 25% en parques acuáticos y en clubs privados. El 20% restante, más o menos, probablemente aparecieron en piscinas privadas. La mejor manera de limitar la exposición es, por supuesto, no entrar en el agua; sin embargo, las personas que entren en contacto con el agua deben asegurarse de no tragarla.

Histofisiología del estómago

La mucosa y las glándulas del estómago producen y liberan secreciones a la luz gástrica; estas secreciones están compuestas por agua, ácido clorhídrico, factor intrínseco gástrico, pepsinógeno, rennina, lipasa gástrica, moco visible y moco soluble.

Una vez que el bolo pasa desde el esófago, a través de la unión esofagogástrica, al estómago, se bate hasta formar un líquido viscoso conocido como **quimo.** De manera intermitente, el estómago libera pequeñas cantidades de su contenido a través de la **válvula pilórica** hacia el duodeno. El estómago licua los alimentos, continuando su digestión mediante la producción de **HCl** y las enzimas **pepsina, rennina** y **lipasa gástrica,** y a través de la producción de hormonas paracrinas.

Las glándulas gástricas producen aproximadamente 2 a 3 l de jugos gástricos cada día. Estos jugos gástricos son sumamente ácidos (pH de 2) y están compuestos por: 1) **agua** (procedente del líquido extracelular que hay en el tejido conjuntivo intersticial y transportada por las células parietales a la luz del estómago); 2) las enzimas **pepsinógeno, rennina** y **lipasa gástrica** (producidas por las células principales); 3) el **HCl** y el **factor intrínseco gástrico** producidos por las células parietales, de modo que el HCl condiciona la extrema acidez del jugo gástrico (lo que facilita la conversión del pepsinógeno inactivo en su forma activa, la **pepsina**); 4) una glicoproteína, el **moco visible** (producido por las células de revestimiento superficial), que forma una cubierta de moco que tapiza y protege el epitelio del estómago del quimo ácido y actúa como un entorno favorable, de pH fundamentalmente neutro, para la bacteria *Helicobacter pylori,* y 5) el **moco soluble,** que pasa a formar parte del contenido gástrico (producido por las células mucosas del cuello). En el estómago apenas se absorben productos alimenticios, aunque la mucosa gástrica puede absorber algunas sustancias, como el alcohol.

Las tres capas musculares de la muscular externa interactúan de tal modo que, al contraerse, baten el contenido del estómago y licuan los alimentos ingeridos, formando el **quimo,** un líquido viscoso con la consistencia de un puré de guisantes. La contracción independiente de la muscular de la mucosa expone el quimo a toda la superficie de la mucosa gástrica.

Vaciado del contenido gástrico

Gracias a la interacción de las neuronas de los plexos mientérico y submucoso y a los efectos de la hormona **grelina,** se mantiene una presión intraluminal relativamente constante, con independencia del grado de distensión del estómago. Con el estómago vacío, el píloro está siempre abierto; sin embargo, durante el peristaltismo, el esfínter pilórico se cierra. La contracción coordinada de la muscular externa y la relajación momentánea del esfínter pilórico permiten que el estómago se vacíe y envíe intermitentemente pequeñas cantidades de quimo hacia el duodeno. La velocidad a la que el estómago libera el quimo al duodeno depende de la acidez, del contenido calórico y graso, y de la osmolalidad del quimo. El marcapasos gástrico genera ondas peristálticas de forma rítmica, a una frecuencia de unas tres ondas por minuto. En respuesta a la llegada del quimo, unos receptores presentes en el duodeno inducen el cierre brusco del esfínter pilórico y la contracción de la muscular externa del antro pilórico, con lo que el quimo vuelve al cuerpo del estómago para seguir mezclando a fondo el quimo con las enzimas digestivas gástricas.

Los factores que facilitan el vaciado del estómago son el grado de distensión gástrica y la acción de la **gastrina,** una hormona que estimula la contracción de la muscular externa de la región pilórica y la relajación del esfínter pilórico. Los factores que inhiben el vaciado gástrico son la distensión del duodeno; la sobreabundancia de grasa, proteínas o hidratos de carbono en el quimo; y la osmolaridad elevada y la acidez excesiva del quimo que llega al duodeno. Estos factores activan un mecanismo de retroalimentación neural que estimula la liberación de la colecistocinina, la cual contrarresta la gastrina, y del péptido gástrico inhibidor, que inhibe también las contracciones gástricas.

Correlaciones clínicas

Los pacientes que se sienten llenos después de ingerir una pequeña cantidad de alimento y que experimentan con frecuencia distensión abdominal, náuseas, vómitos y dolor en la región del estómago pueden tener dificultades de vaciamiento de contenido gástrico. Cuando el problema no se debe al bloqueo del orificio pilórico o a una obstrucción del intestino delgado, es posible que el paciente sufra **gastroparesia.** En muchos casos, la etiología de este cuadro es idiopática (desconocida), aunque las personas que han tenido diabetes de tipo 1 durante 5 años o más son propensos a sufrir gastroparesia. Además, otras posibles causas son: lesión del X par craneal (nervio vago), enfermedad de Parkinson, hiperglucemia, infección vírica, trastornos autoinmunes y algunos fármacos (opioides, psicotrópicos y quimioterápicos). Las modalidades terapéuticas deben intentar solucionar los cuadros subyacentes conocidos, los efectos farmacológicos secundarios y, en los casos idiopáticos, la administración cuidadosa de fármacos que induzcan el vaciamiento gástrico.

Producción gástrica de ácido clorhídrico

La producción de ácido clorhídrico se divide en tres fases: cefálica, gástrica e intestinal.

El ácido clorhídrico activa la proenzima pepsinógeno, convirtiéndola en la enzima proteolítica activa **pepsina,** ayudando de este modo a degradar el material alimenticio en el estómago. Dado que la pepsina necesita un pH bajo para su actividad, la presencia de HCl proporciona además el medio ácido necesario de un **pH de 2** o incluso menos.

Hay tres fases en la producción de ácido clorhídrico:

- **Cefálica.** La secreción causada por factores psicológicos (p. ej., el pensamiento, el olor, o la visión de comida, así como el estrés) inicia impulsos parasimpáticos a través del nervio vago, causando la liberación del neurotransmisor **acetilcolina.**
- **Gástrica.** La secreción de las hormonas paracrinas **gastrina** (por las células G) e **histamina** (por las células ECL) y **acetilcolina** (por el nervio vago) está causada por la presencia de determinadas sustancias alimenticias en el estómago, así como por la distensión de la pared gástrica.
- **Intestinal.** La secreción debida a la presencia de comida en el intestino delgado es inducida por la hormona endocrina **gastrina,** liberada por las células G del intestino delgado.

Mecanismo de producción gástrica de ácido clorhídrico

La producción de HCl comienza cuando la gastrina, la histamina y la acetilcolina se unen a la membrana plasmática basal de las células parietales.

Las células parietales poseen receptores para la gastrina, la histamina 2 y la acetilcolina en su plasmalema basal. La unión de esas moléculas señalizadoras a sus respectivos receptores hace que las células fabriquen y liberen HCl al canalículo intracelular. Este proceso ocurre del siguiente modo (fig. 17.16):

1. La enzima **anhidrasa carbónica** facilita la producción de ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de agua (H_2O) y dióxido de carbono (CO_2), que a continuación se disocia en iones hidrógeno (H^+) e iones bicarbonato (HCO_3^-) en el citoplasma de la célula parietal.
2. Una **ATPasa H^+/K^+,** utilizando como fuente de energía el trifosfato de adenosina (ATP), bombea iones H^+ intracelulares al exterior de la célula, a través de los canalículos intracelulares, e introduce iones potasio (K^+) extracelulares en la célula.
3. Unas proteínas transportadoras, utilizando el ATP como fuente de energía, bombean iones K^+ y cloruro (Cl^-) fuera de la célula, hacia los canalículos intracelulares. Por consiguiente, los **iones Cl^-** y **H^+** penetran en la luz de los canalículos intracelulares por separado, y allí se combinan formando HCl.
4. Los iones K^+ son transportados activamente al interior de la célula en el plasmalema basal y también en las microvellosidades que se proyectan hacia los canalículos intracelulares, incrementando de ese modo la concentración intracelular de K^+. Debido a su elevada concentración intracelular, el K^+ se ve obligado a salir de la célula a través de canales iónicos ubicados en la membrana plasmática basal y en las microvellosidades. De ese modo, el K^+ recircula constantemente entre el interior y el exterior de la célula parietal.
5. El agua, procedente del líquido extracelular, penetra en la célula parietal y seguidamente abandona el citoplasma para entrar en el canalículo intracelular como consecuencia de las fuerzas osmóticas que genera el movimiento de iones que acabamos de describir. Como el canalículo intracelular se continúa con la luz del estómago, el HCl producido por las células parietales accede a la luz gástrica.

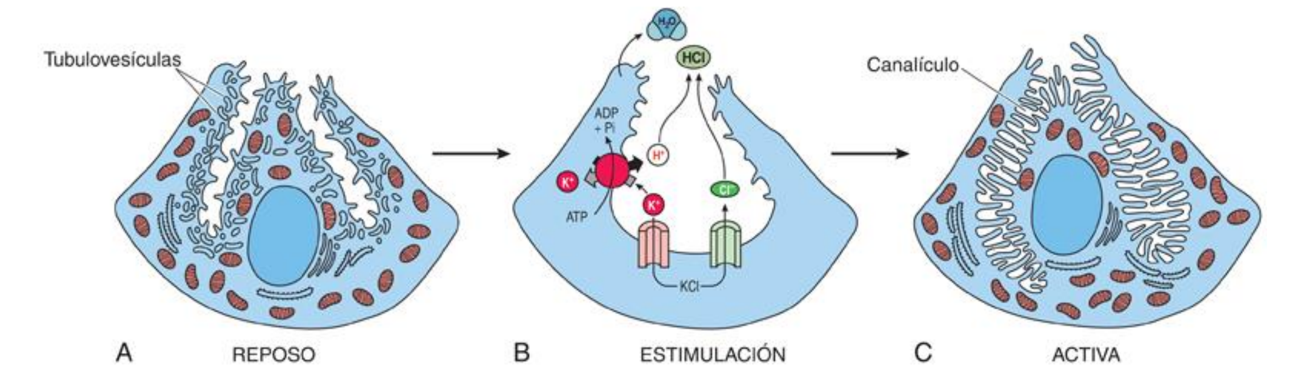


FIG. 17.16 Diagrama esquemático de una célula parietal. Obsérvense el aparato tubulovesicular bien desarrollado de la célula en reposo (A) y el mecanismo de secreción del ácido clorhídrico (B). (C) Numerosas microvellosidades en la célula activa.

Correlaciones clínicas

El revestimiento del estómago está protegido del pH ácido por el efecto taponador del HCO_3^- presente en la capa de moco producida por las células de revestimiento superficial y, hasta cierto punto, por las células mucosas del cuello. Por otra parte, las zónulas oclusivas de las células epiteliales impiden que el HCl penetre en la lámina propia, protegiendo la mucosa. Además, hay pruebas que indican que las **prostaglandinas,** liberadas por las células DNES, protegen las células que tapizan la luz gástrica y estimulan también la circulación local, especialmente cuando está en peligro la integridad de la barrera epitelial. Este incremento del flujo sanguíneo elimina de la lámina propia los iones H^+ que se hayan podido escapar accidentalmente.

Inhibición de la liberación de ácido clorhídrico

Las hormonas **somatostatina** (producidas por las células D), **prostaglandina** (PGE_2) y el **péptido inhibidor gástrico** (**GIP**, *gastric inhibitory peptide*, producido por las células K) inhiben la producción gástrica de HCl. La somatostatina actúa sobre las células G y las células ECL, impidiendo que liberen gastrina e histamina, respectivamente. Las prostaglandinas y el GIP actúan directamente sobre las células parietales e inhiben su capacidad para producir HCl.

Además, la **urogastrona** (el **factor de crecimiento epidérmico**), sintetizada por las glándulas de Brunner del duodeno, actúa directamente sobre las células parietales, inhibiendo la producción de HCl.

Correlaciones clínicas

1. Posiblemente, la causa más frecuente de úlceras en EE. UU. es el consumo frecuente de dos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico. Estos dos fármacos inhiben la síntesis de prostaglandinas, impidiendo de ese modo su efecto protector sobre la mucosa gástrica.
2. Se ha postulado que la bacteria ***Helicobacter pylori,*** que se localiza en la capa mucosa que protege el epitelio gástrico, constituye un posible factor de formación de úlceras.
3. Casi un 12% de las muertes relacionadas con el cáncer se deben al **carcinoma gástrico,** una de las neoplasias malignas digestivas más frecuentes. Aunque el cáncer puede localizarse en cualquier parte del estómago, las regiones afectadas con mayor frecuencia son la curvatura menor y el antro pilórico.
4. Muchas de las personas que tenían diabetes tipo 2 a causa de la obesidad u otras alteraciones y que se sometían a una intervención de derivación gástrica experimentaban un descenso muy rápido de su glucemia. Actualmente no existe ninguna explicación para este hecho inesperado, aunque se ha postulado que las hormonas liberadas por las células DNES del tubo digestivo pueden desempeñar un papel importante en ello.

Intestino delgado

El intestino delgado tiene tres regiones: duodeno, yeyuno e íleon.

El **intestino delgado,** con una longitud de 7 m, es el segmento más largo del tubo digestivo. Se divide en tres regiones: duodeno, yeyuno e íleon. No solo continúa la digestión del material alimenticio que comenzó en la cavidad bucal y el estómago, sino que también absorbe los productos terminales del proceso digestivo. Para desempeñar sus funciones digestivas, la primera región del intestino delgado, el duodeno, recibe enzimas y un tampón alcalino del páncreas y la bilis del hígado. Además, las células epiteliales y las glándulas de la mucosa aportan tampones y enzimas para facilitar la digestión.

Características histológicas comunes

Dado que las tres regiones del intestino delgado poseen una histología muy similar, describiremos primero sus rasgos comunes. Tras esta exposición, describiremos las variaciones de esta estructura para cada uno de los segmentos (v. tabla 17.3). Después abordaremos los aspectos funcionales.

Modificaciones de la superficie luminal

La superficie de la luz intestinal aumenta gracias a la formación de pliegues circulares, vellosidades, microvellosidades y, hasta cierto punto, las criptas de Lieberkühn.

La superficie luminal del intestino delgado se ve modificada para incrementar su superficie. Se identifican tres tipos de modificaciones:

- Los **pliegues circulares (válvulas de Kerckring)** son unos pliegues transversales de la submucosa y la mucosa que forman elevaciones semicirculares o helicoidales, algunas de ellas de hasta 8 mm de altura y 5 cm de longitud. A diferencia de las rugosidades del estómago, constituyen componentes permanentes del duodeno y el yeyuno, y terminan en la mitad proximal del íleon. No solo duplican o triplican la superficie, sino que reducen también la velocidad de desplazamiento del quimo a lo largo del conducto alimentario.
- Las **vellosidades** son unas protrusiones con forma de dedo o de hojas de roble de un tejido conjuntivo laxo rico en células linfoides, conocido como **lámina propia,** y cubiertas por epitelio. El núcleo de cada vellosidad contiene asas capilares, un conducto linfático de extremo ciego **(quilífero)** y algunas fibras musculares lisas. Las vellosidades son estructuras permanentes y su número oscila entre 10 y 40 por mm^2 (figs. 17.17 a 17.20). Son más numerosas en el duodeno que en el yeyuno o el íleon, y su altura disminuye de 1,5 mm en el duodeno hasta aproximadamente 0,5 mm en el íleon. Estas estructuras delicadas confieren un aspecto aterciopelado al revestimiento del órgano vivo. Las vellosidades multiplican por 10 la superficie del intestino delgado.
- Las **microvellosidades** son unas modificaciones del plasmalema apical de las células epiteliales que cubren las vellosidades intestinales y multiplican por 20 la superficie del intestino delgado.

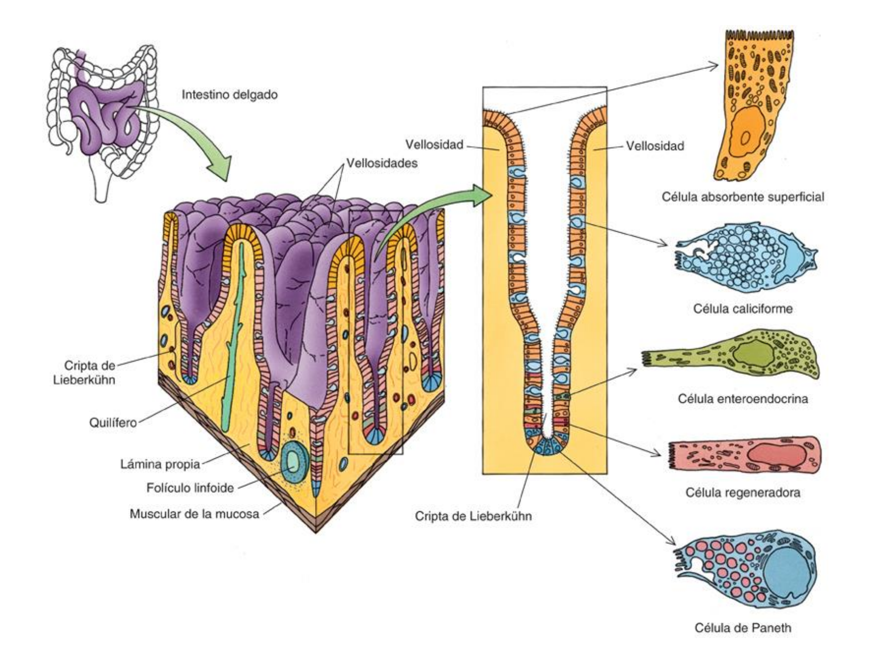


FIG. 17.17 Diagrama esquemático de la mucosa, las vellosidades, las criptas de Lieberkühn y las células que componen el intestino delgado. Obsérvese que las criptas de Lieberkühn se abren a los espacios intervellosos; en la lámina propia se ha representado un folículo linfoide aislado.

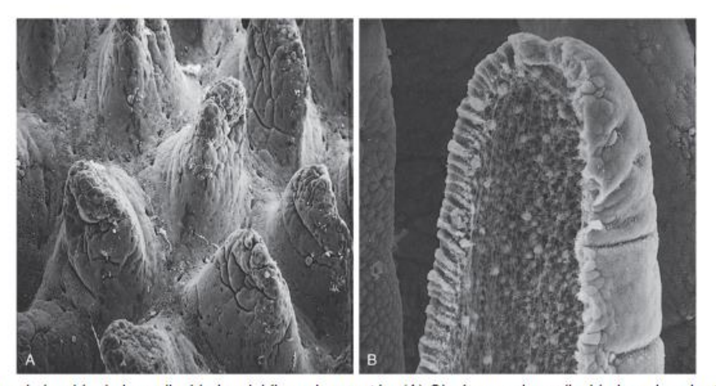


FIG. 17.18 Micrografías electrónicas de barrido de las vellosidades del íleon de un ratón. (A) Obsérvense las vellosidades y las aberturas de las criptas de Lieberkühn en los espacios intervellosos (×160). (B) Se puede ver que la vellosidad está rota y deja al descubierto su núcleo de tejido conjuntivo y células migratorias (×500). (Tomado de Magney JE, Erlandsen SL, Bjerknes ML, Cheng H. Scanning electron microscopy of isolated epithelium of the murine gastrointestinal tract: morphology of the basal surface and evidence for paracrine-like cells. *Am J Anat.* 1986;177:43-53. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

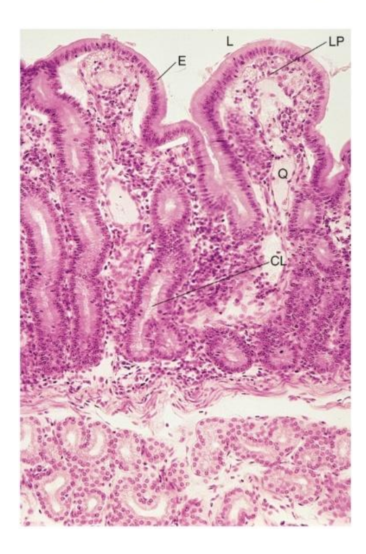


FIG. 17.19 Micrografía de la mucosa duodenal en la que se distinguen el epitelio cilíndrico simple (E), una lámina propia (LP) celular, con su quilífero (Q) y la muscular de la mucosa. La submucosa contiene glándulas de Brunner, una clara indicación de que este es un corte del duodeno. *CL,* criptas de Lieberkühn; *L,* luz; *Q,* quilíferos de la vellosidad (×132).

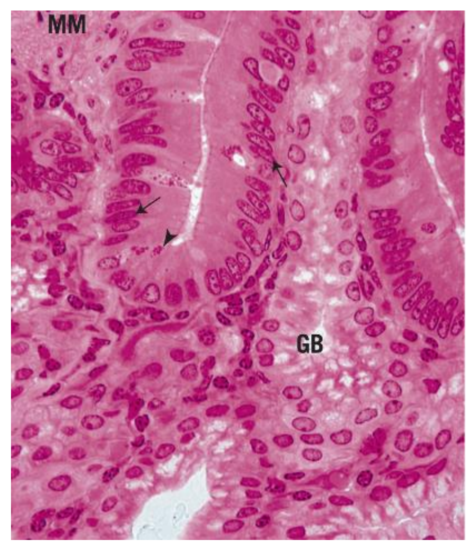


FIG. 17.20 Micrografía a aumento medio del duodeno que muestra la muscular de la mucosa (MM), las glándulas de Brunner (GB) y, entre ellas, la base de una cripta de Lieberkühn. Obsérvese que las *flechas* señalan las células regeneradoras e intermedias y que la *punta de flecha* muestra gránulos eosinófilos grandes de las células de Paneth; los tres son tipos celulares de las criptas de Lieberkühn (×270).

Por consiguiente, los tres tipos de modificaciones de la superficie intestinal multiplican por 400-600 la superficie total disponible para la absorción de los nutrientes.

Unas invaginaciones del epitelio hacia la lámina propia entre las vellosidades forman las glándulas intestinales, o **criptas de Lieberkühn,** que también incrementan la superficie del intestino delgado.

Mucosa intestinal

La mucosa del intestino delgado consta de las tres capas habituales: un epitelio cilíndrico simple, la lámina propia y la muscular de la mucosa.

Epitelio

El epitelio cilíndrico simple que cubre las vellosidades y la superficie de los espacios intervellosos está formado por las células absorbentes superficiales, las células caliciformes, las células DNES, las células M (células de micropliegues) y algunas células en penacho.

Células absorbentes superficiales

Las células absorbentes superficiales son células cilíndricas muy altas que intervienen en la digestión terminal y la absorción del agua y los nutrientes.

Las células más numerosas del epitelio, las **células absorbentes superficiales** (también denominadas enterocitos), son células altas, de unos 25 µm de longitud, que poseen un núcleo ovalado en su base y un **borde estriado** apical (v. figs. 17.19 y 17.21). Las principales funciones de estas células son la digestión final y la absorción de agua y nutrientes. Además, estas células reesterifican los ácidos grasos y los convierten en triglicéridos, forman quilomicrones y los transportan junto con el grueso de los nutrientes absorbidos hacia la lámina propia para que sean distribuidos por el resto del organismo (v. la descripción más adelante).

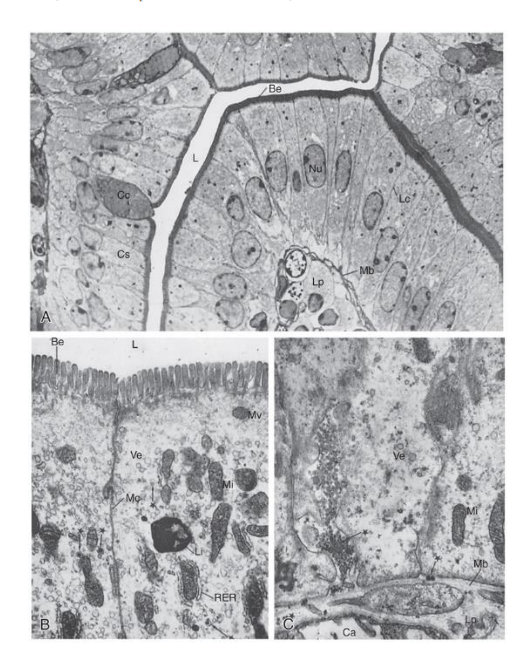


FIG. 17.21 Células absorbentes superficiales de una vellosidad de yeyuno de ratón. (A) Micrografía electrónica a bajo aumento en la que se visualizan dos células caliciformes (Cc) y numerosas células absorbentes superficiales (Cs) (1.744). Obsérvese el borde estriado (Be) orientado hacia la luz (L). Se distinguen claramente los núcleos (Nu) y los límites celulares (Lc). Se aprecia igualmente que el epitelio está separado de la lámina propia (Lp) por una membrana basal (Mb) claramente definida. (B) Micrografía electrónica a gran aumento de dos células absorbentes superficiales contiguas (×10.500). Se ve claramente que el borde estriado (Be) está compuesto por numerosas microvellosidades (Mv) que se proyectan hacia la luz (L). Las membranas de las células vecinas (Mc) están muy cerca una de otra. Li, lisosomas; Mi, mitocondria; RER, retículo endoplasmático rugoso; Ve, vesículas; el *asterisco* indica gotitas de lípidos unidas a la membrana. (C) Micrografía electrónica de la cara basal de las células absorbentes superficiales (×11.200). *Lp*, lámina propia; *Mb*, membrana basal; *Mi*, mitocondria; *Ve*, vesículas; el *asterisco* indica los quilomicrones. (Tomado de Rhodin JAG. *An Atlas of Ultrastructure*. Philadelphia: WB Saunders; 1963.)

En las micrografías electrónicas, el borde estriado de las células absorbentes superficiales se resuelve en unas 3.000 **microvellosidades,** cada una con una longitud aproximada de 1 μm, cuyos extremos están cubiertos por una gruesa capa de **glicocálix.** La cubierta de glicocálix no solo protege las microvellosidades contra la autodigestión, sino que sus componentes enzimáticos intervienen también en la digestión terminal de dipéptidos y disacáridos a sus monómeros. El núcleo de actina de las microvellosidades está anclado a la red de los filamentos intermedios y de actina de la célula. El citoplasma de las células absorbentes superficiales es rico en orgánulos, especialmente endosomas, retículo endoplasmático liso, RER y aparato de Golgi.

Las membranas plasmáticas laterales de estas células forman zónulas oclusivas, zónulas adherentes, desmosomas y uniones comunicantes *(gap junctions)* con las células vecinas. Las uniones estrechas impiden el paso de materiales a través de la vía paracelular hacia o desde la luz del intestino.

Células caliciformes

Las **células caliciformes** son glándulas unicelulares (v. figs. 17.17 y 17.19; v. también cap. 5) que fabrican **mucinógeno,** cuya forma hidratada es la **mucina,** un componente del **moco,** o capa protectora que tapiza la luz. El número de células caliciformes aumenta desde el duodeno, siendo más numerosas en el íleon.

Células DNES

Aproximadamente el 1% de las células que tapizan las vellosidades y la superficie del intestino delgado son células DNES, tanto del tipo abierto como del cerrado, que producen hormonas paracrinas y endocrinas (v. tabla 17.2). Un pequeño porcentaje de las células DNES abiertas expresan las proteínas de los receptores del gusto correspondientes a los genes *T2R38, T1R1, T1R2* y *T1R3*, y, por consiguiente, actúan en el intestino delgado como «células del gusto», distinguiendo los sabores amargo, dulce y umami. Cuando detectan los componentes dulces del contenido intestinal, estas células DNES envían una señal a las células β de los islotes de Langerhans para que liberen la hormona insulina a la circulación sanguínea.

Células M (células de los micropliegues)

Las células M fagocitan y transportan antígenos de la luz a la lámina propia.

El epitelio cilíndrico simple del intestino delgado es sustituido por **células M** de tipo escamoso en las regiones en que existen folículos linfoides junto al epitelio. Se cree que estas células M pertenecen al sistema de fagocitos mononucleares, y captan, fagocitan y transportan los antígenos presentes en la luz intestinal.

Células en penacho (células en cepillo)

Las células **en penacho** (conocidas también como **células en cepillo**) se han descubierto en los epitelios del aparato respiratorio, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso. Son células altas con aspecto de pera, cuya extensión apical posee un penacho de microvellosidades que sobresale hacia la luz. Una característica interesante de las células en penacho del conducto alimentario es la presencia de α-gustducina, lo que indica su capacidad para reaccionar a ciertas sensaciones gustativas. Las células en penacho pueden reconocer y reaccionar ante la presencia de helmintos, gusanos parasitarios grandes, en el conducto alimentario. Estas células liberan interleucina 25 (IL-25) en la lámina propia, activando las **células linfoides innatas de tipo 2** (**ILC2,** *type 2 innate lymphoid cells*) para proliferar y liberar **IL-13,** una citocina que favorece la diferenciación de las células regeneradoras en más células en penacho y activa los **linfocitos T colaboradores (linfocitos T_H2).** Tanto las ILC2 como los linfocitos T_H2 actúan en la regulación de una respuesta inmunitaria frente a los invasores parasitarios.

Lámina propia

El tejido conjuntivo laxo de la **lámina propia** forma el núcleo de las vellosidades (descritas anteriormente) que, al igual que los árboles de un bosque, se elevan por encima de la superficie luminal del intestino delgado. El resto de la lámina propia, que se extiende hasta la muscular de la mucosa, está organizado en forma de láminas muy delgadas de tejido conjuntivo muy vascularizado comprimido por las numerosas glándulas intestinales tubulares, o **criptas de Lieberkühn.** Además, la lámina propia está bien dotada de células linfoides y contiene algunos folículos linfoides que, como explicamos más adelante, ayudan a proteger la cubierta intestinal de una posible invasión por microorganismos (v. figs. 17.18 a 17.20). Estas células linfoides y folículos linfoides pertenecen al GALT.

Criptas de Lieberkühn

Las criptas de Lieberkühn incrementan la superficie del revestimiento intestinal. Están formadas por células DNES, células cilíndricas similares a las células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células M, células intermedias y células de Paneth.

Las **criptas de Lieberkühn** son glándulas tubulares simples (o tubulares ramificadas) (v. fig. 17.17) que se abren a los espacios intervellosos como perforaciones al revestimiento epitelial. Las micrografías electrónicas de barrido demuestran que la base de cada vellosidad está rodeada por las aberturas de varias criptas (v. fig. 17.18). Estas glándulas tubulares están constituidas por células cilíndricas similares a las células superficiales absorbentes, células caliciformes, células DNES, células M, células regeneradoras, células intermedias y células de Paneth.

Las células cilíndricas similares a las células absorbentes superficiales y las células caliciformes ocupan la mitad superior de la glándula. Las células caliciformes tienen una vida media muy corta; se cree que mueren y se descaman después de expulsar su mucinógeno. En la mitad basal de la glándula no hay células cilíndricas similares a las células absorbentes superficiales y apenas se identifican unas cuantas células caliciformes. En su lugar, la mayoría de las células son de tipo intermedio y regenerativo. El epitelio de la cripta alberga también células DNES, algunas células M y células de Paneth. Aquí describiremos únicamente las células regeneradoras, las células intermedias y las células de Paneth; ya hemos descrito anteriormente los demás tipos de células.

Células regeneradoras

Las **células regeneradoras** del intestino delgado son células madre que proliferan considerablemente para repoblar el epitelio de las criptas, la mucosa superficial y las vellosidades. Parece que estas células estrechas penetran en forma de cuña en los espacios limitados que hay entre las células recién formadas (v. figs. 17.20 y 17.22). Muestran una velocidad de división celular muy elevada y un ciclo vital relativamente corto, de 24 h. Se ha descrito que entre 5 y 7 días después de la aparición de una célula nueva, esta ha alcanzado el extremo de las vellosidades y ya se ha desprendido. En las micrografías electrónicas de estas células indiferenciadas se observan pocos orgánulos, pero numerosos ribosomas libres. Poseen un solo núcleo, en posición basal y electrón-transparente, lo que indica la presencia de una gran cantidad de eucromatina.

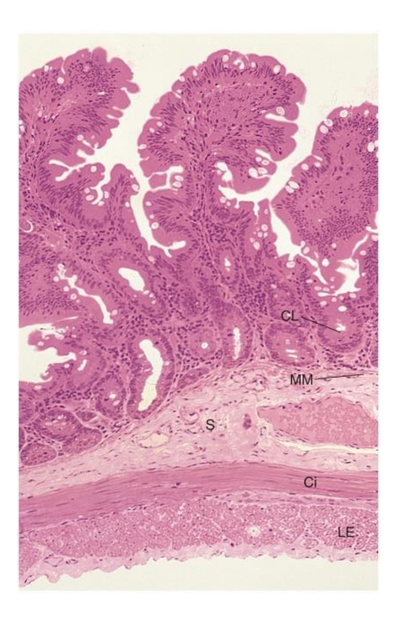


FIG. 17.22 Micrografía de la mucosa del yeyuno de un mono. Se distinguen las vellosidades bien desarrolladas y se comprueba la ausencia de placas de Peyer en la lámina propia y de glándulas de Brunner en la submucosa. Por consiguiente, este tiene que ser un corte del yeyuno. *Ci,* capa circular interna de la muscular externa; *CL,* criptas de Lieberkühn; *LE,* capa longitudinal externa de la muscular externa; *MM,* muscular de la mucosa; *S,* submucosa (×132).

Células intermedias

Las células intermedias constituyen la población celular más numerosa del revestimiento de las criptas de Lieberkühn; se parecen a las células regeneradoras y constituyen su progenie. Aunque su función consiste en reemplazar las células muertas del revestimiento epitelial de la luz intestinal, hasta ahora no se ha podido demostrar una preferencia por una línea celular determinada.

Células de Paneth

Las células de Paneth sintetizan lisozima, una sustancia antibacteriana.

Las **células de Paneth** se diferencian claramente gracias a que contienen unos gránulos de secreción apicales, eosinófilos y de gran tamaño (v. fig. 17.20). Estas células de forma piramidal ocupan el fondo de las criptas de Lieberkühn y sintetizan la sustancia antibacteriana **lisozima,** proteínas defensivas **(defensinas)** y **factor de necrosis tumoral α.** A diferencia de las demás células del epitelio intestinal, las células de Paneth tienen una vida media relativamente larga, de unos 20 días, y secretan constantemente lisozima. En las micrografías electrónicas se identifica un aparato de Golgi bien desarrollado, una dotación importante de RER, numerosas mitocondrias y gránulos apicales de gran tamaño que contienen un producto de secreción homogéneo (fig. 17.23).

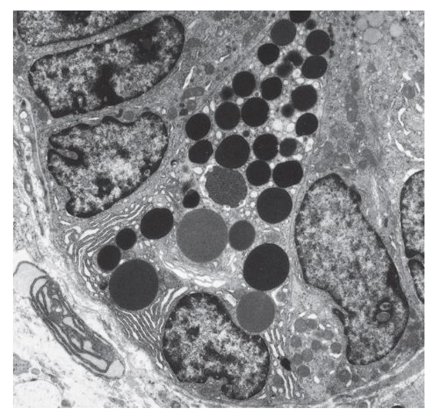


FIG. 17.23 Micrografía electrónica de una célula de Paneth del íleon de un conejo (×5.900). Obsérvense los gránulos redondos y grandes que contiene el citoplasma de dicha célula. (Tomado de Satoh Y, Yamano M, Matsuda M, Ono K. Ultrastructure of Paneth cell in the intestine of various mammals. *J Electron Microsc Tech.* 1990;16:69-80. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Muscular de la mucosa

La **muscular de la mucosa** del intestino delgado está formada por una capa de células musculares lisas circular interna y otra longitudinal externa. Las fibras musculares de la capa circular interna penetran en la vellosidad y la recorren hasta el extremo del tejido conjuntivo, alcanzando la membrana basal. Durante la digestión, estas fibras musculares se contraen rítmicamente y acortan la vellosidad varias veces por minuto.

Submucosa

La **submucosa** del intestino delgado está compuesta por tejido conjuntivo fibroelástico denso e irregular con un importante aporte linfático, nervioso y vascular. La inervación intrínseca de la submucosa depende del **plexo submucoso (de Meissner).** La submucosa del duodeno es especial, ya que alberga unas glándulas conocidas como ***glándulas de Brunner (glándulas duodenales).***

Glándulas de Brunner

Las glándulas de Brunner producen un líquido mucoso, rico en bicarbonato, así como urogastrona (el factor de crecimiento epidérmico humano).

Las **glándulas de Brunner** son unas glándulas tubuloalveolares ramificadas cuya parte secretora recuerda los acinos mucosos y cuyos conductos penetran en la muscular de la mucosa, y atraviesan la base de las criptas de Lieberkühn (o en ocasiones los espacios intervellositarios) para liberar sus secreciones a la luz duodenal (v. figs. 17.19 y 17.20). En las micrografías electrónicas de las células acinares se observa un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados, numerosas mitocondrias y núcleos planos o redondeados.

Las glándulas de Brunner secretan un líquido mucoso y alcalino en respuesta a la estimulación parasimpática. Este líquido ayuda a neutralizar el quimo ácido que accede al duodeno procedente del estómago pilórico. Las glándulas sintetizan también **urogastrona** (también conocida como ***factor de crecimiento epidérmico humano***) que inhibe la síntesis de HCl (mediante un efecto inhibidor directo sobre las células parietales) y amplifica el índice de actividad mitótica de las células regeneradoras e intermedias.

Muscular externa y serosa/adventicia

La **muscular externa** del intestino delgado está formada por una capa de músculo liso circular interna y otra longitudinal externa. Entre ambas capas musculares se encuentra el **plexo mientérico de Auerbach,** que es la inervación intrínseca de la cubierta muscular externa. La muscular externa se encarga de la actividad peristáltica del intestino delgado.

Excepto en el tercer y el segundo tramos del duodeno, que poseen una **adventicia,** todo el intestino delgado está rodeado por una **serosa.**

Aporte linfático y sanguíneo del intestino delgado

El drenaje linfático del intestino delgado comienza con unos vasos linfáticos de extremo ciego conocidos como quilíferos.

El intestino delgado dispone de un aporte linfático y sanguíneo muy desarrollado. Unos capilares linfáticos de extremo ciego denominados **quilíferos** (v. fig. 17.19), que se encuentran en los núcleos de las vellosidades, drenan su contenido al **plexo linfático submucoso.** Desde allí, la linfa pasa por una serie de ganglios linfáticos hasta llegar al conducto torácico, el mayor vaso linfático del organismo. El conducto torácico drena su contenido en el sistema circulatorio, a nivel de la unión entre las venas yugular interna y subclavia izquierdas.

Unas asas capilares adyacentes a los quilíferos drenan a través de vasos sanguíneos que confluyen en el **plexo vascular submucoso.** Desde allí, la sangre es transportada hasta la vena porta hepática para que el hígado pueda procesarla.

Diferencias regionales

El **duodeno** representa el segmento más corto del intestino delgado; tiene solo 25 cm de longitud. Recibe bilis del hígado y jugos digestivos del páncreas a través del conducto colédoco y del conducto pancreático, respectivamente. Estos conductos desembocan en la luz del duodeno en la **papila duodenal (de Vater).** El duodeno se diferencia del yeyuno y el íleon por el hecho de que sus vellosidades son más anchas, altas y numerosas por unidad de superficie. Posee menos células caliciformes por unidad de superficie que los demás segmentos, y contiene **glándulas de Brunner** en su submucosa (v. figs. 17.19 y 17.20).

Las vellosidades del **yeyuno** son más estrechas, cortas y escasas que las duodenales. El número de células caliciformes por unidad de superficie es mayor en el yeyuno que en el duodeno (v. figs. 17.22 y 17.24).

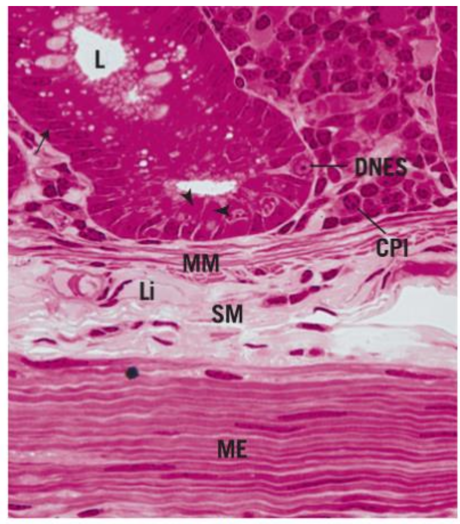


FIG. 17.24 Micrografía a gran aumento de la mitad inferior de la cripta de Lieberkühn del yeyuno que muestra los tres tipos de células de la cripta: células regeneradoras/intermedias *(flecha)*, células DNES y células de Paneth *(punta de flecha)*. La lámina propia presenta numerosas células linfoides, como las células plasmáticas (CPl). La muscular de la mucosa (MM) está bien definida, así como el vaso linfático (Li) en la submucosa (SM). La capa circular interna de la muscular externa (ME) es fácilmente distinguible. Luz de la cripta de Lieberkühn (L) (×540).

Las vellosidades del **íleon** son las más escasas, cortas y estrechas de las tres regiones del intestino delgado. La lámina propia del íleon alberga agrupaciones permanentes de folículos linfoides, conocidos como ***placas de Peyer.*** Estas estructuras se localizan en la pared del íleon opuesta a la inserción del mesenterio. En la región de las placas de Peyer, las vellosidades son más bajas y pueden incluso desaparecer (figs. 17.25 y 17.26).

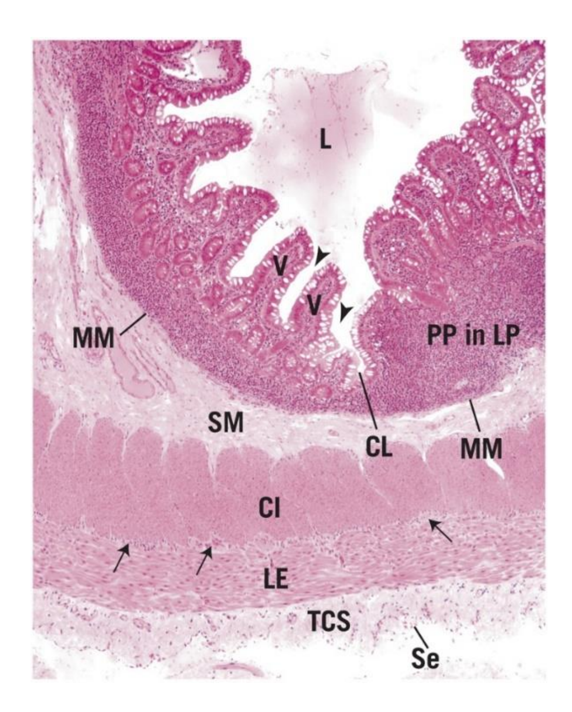


FIG. 17.25 Microfotografía a muy bajo aumento que muestra vellosidades (V) cortas sobresaliendo a la luz (L) del íleon y las criptas de Lieberkühn (CL) abriéndose en el espacio intervellositario. Obsérvese la densa acumulación de elementos linfoides, placas de Peyer (PP), en la lámina propia (LP). Véase que la submucosa (SM) está separada de la mucosa por la muscular de la mucosa (MM). Las capas circular interna (CI) y longitudinal externa (LE) de la muscular externa muestran la presencia del plexo mientérico de Auerbach *(flechas)* entre ellas. El íleon, el yeyuno y gran parte del duodeno están recubiertos por una serosa (Se). Obsérvese el tejido conjuntivo subseroso (TCS) entre la serosa y la capa longitudinal externa de la muscular externa (×56).

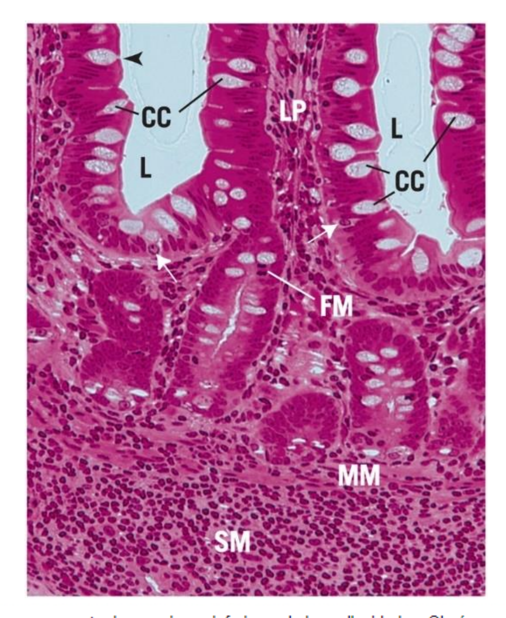


FIG. 17.26 Micrografía a aumento medio del íleon que muestra las porciones inferiores de las vellosidades. Obsérvense las numerosas células caliciformes (CC) y sus orificios localizados apicalmente *(punta de flecha)* que evacúan su mucinógeno hacia los espacios intervellositarios (L). Véase también las células DNES *(flechas blancas)* y la figura mitótica (FM) que aparece a medida que las células regeneradoras dan lugar a células intermedias. La lámina propia (LP) está inundada de elementos linfoides que presionan a través de la muscular de la mucosa (MM) para entrar e infiltrar la submucosa (SM) (×270).

Correlaciones clínicas

El **divertículo de Meckel** es una anomalía congénita muy frecuente que se observa en un 2% de la población de raza blanca. El divertículo, un resto del conducto vitelino (una conexión embrionaria entre el intestino medio y el saco vitelino) representa una extensión corta y de desembocadura ancha del componente secretor del segmento distal del íleon, a una distancia aproximada de 100 cm desde el ciego. En la mayoría los casos, el divertículo de Meckel es asintomático, pero a veces puede sangrar y causar una obstrucción intestinal. La obstrucción suele deberse al prolapso (intususcepción) del íleon hacia el divertículo.

Histofisiología del intestino delgado

Además de las funciones que desempeña en la digestión y la absorción, el intestino delgado tiene una actividad inmunitaria y secretora. Abordaremos primero estas actividades, y más adelante describiremos la digestión y la absorción en el intestino delgado.

Actividad inmunitaria de la lámina propia

La inmunoglobulina A sintetizada por las células plasmáticas de la lámina propia recircula a través del hígado y la vesícula biliar.

Las células plasmáticas, los linfocitos, los mastocitos, los leucocitos extravasados y los fibroblastos constituyen una gran población de células de la lámina propia del intestino delgado. Además, en la lámina propia es frecuente encontrar folículos linfoides aislados, subyacentes al revestimiento epitelial de la mucosa; el íleon posee grupos permanentes de folículos linfoides que, en conjunto, reciben el nombre de ***placas de Peyer.***

Las células epiteliales cilíndricas que revisten el intestino delgado son sustituidas por **células M** en las zonas donde el folículo linfoide contacta con el epitelio. Las células M fagocitan antígenos luminales, parásitos, virus y bacterias (figs. 17.27 y 17.28). Los materiales endocitados entran en el sistema endosomal de las células M, donde se empaquetan (*sin procesarse*) en vesículas recubiertas de clatrina transferidas a la superficie basal de la célula y son liberados mediante exocitosis a la lámina propia. Las células presentadoras de antígenos y las células dendríticas del folículo linfoide, localizadas en la proximidad inmediata de las células M, endocitan el material transferido, lo procesan y presentan los epítopos a los linfocitos, activándolos para iniciar una respuesta inmunitaria.

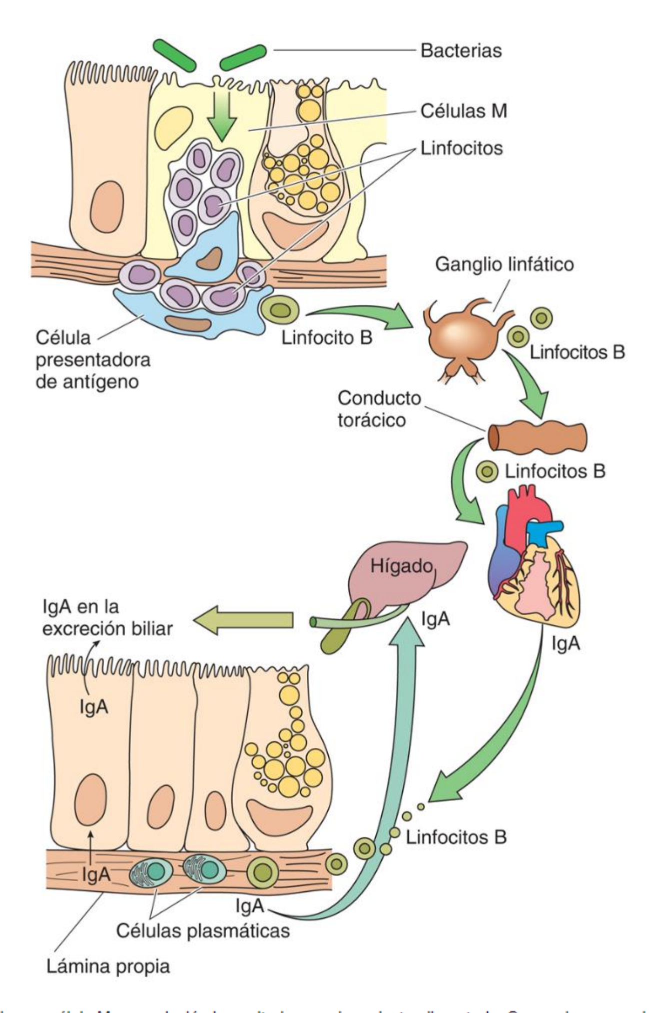


FIG. 17.27 Diagrama esquemático de una célula M y su relación inmunitaria con el conducto alimentario. Se puede ver que la inmunoglobulina A (IgA) es sintetizada por células plasmáticas de la lámina propia. Desde allí, una parte accede a la luz duodenal directamente por las células absorbentes superficiales, mientras que la mayor parte de la IgA pasa al sistema porta hepático. Los hepatocitos del hígado la combinan con una proteína secretora y la transportan a la vesícula biliar, donde se almacena junto con la bilis. Cuando la bilis pasa al duodeno contiene una gran cantidad de IgA. Por consiguiente, la mayor parte de IgA pasa a la luz del duodeno a través de la bilis.

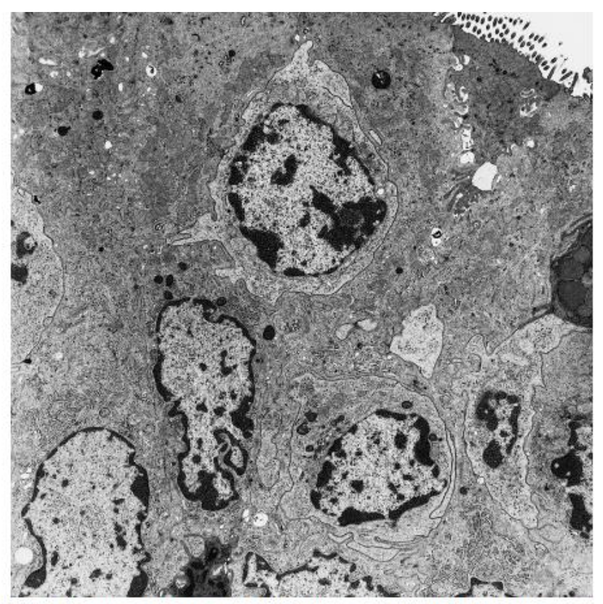


FIG. 17.28 Micrografía electrónica de células M del colon de un ratón (×6.665). Se pueden ver las células M electrodensas rodeando los linfocitos electrón-transparentes. (Tomado de Owen RL, Piazza AJ, Ermak TH. Ultrastructural and cytoarchitectural features of lymphoreticular organs in the colon and rectum of adult BALB/c mice. *Am J Anat.* 1991;190:10-18. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Una vez activados, los linfocitos migran a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde forman folículos linfoides secundarios con centros germinales, regiones en las que proliferan los linfocitos B. Los linfocitos B recién formados abandonan los folículos linfoides secundarios diferenciándose en **células plasmáticas,** que sintetizan **inmunoglobulina A (IgA)** monomérica. Todavía dentro del citoplasma de la célula plasmática, dos IgA monoméricas se combinan con la **proteína J,** sintetizada también por la célula plasmática, y forman **dímeros de IgA** que son posteriormente liberados a la lámina propia. Los dímeros de IgA se unen a **moléculas receptoras de inmunoglobulina polimérica** (**pIgR,** *polymeric immunoglobulin receptor*) de las células absorbentes superficiales que endocitan el complejo IgA-pIgR y lo transportan a endosomas tempranos. Dentro del endosoma temprano, la molécula de pIgR se modifica y se convierte en el *componente secretor* del dímero IgA, que a partir de ese momento recibe el nombre de **IgA secretora (IgAs)** y es liberada por **transcitosis** a la luz intestinal, donde combate antígenos, virus y bacterias patógenas. Una parte importante de la IgAs es reabsorbida por las células absorbentes superficiales, que la transportan a la lámina propia, y entra en los vasos sanguíneos, que la llevan al **hígado.** Los hepatocitos endocitan la IgAs, que pasa a ser un componente más de la bilis, que es transportada a la vesícula biliar para ser liberada en forma de bilis al duodeno; esta vía recibe el nombre de **circulación enterohepática** y defiende al organismo frente a los ataques de patógenos. De ese modo, gran parte de la IgA luminal llega al intestino a través del conducto colédoco, como un componente más de la bilis.

Actividad secretora del intestino delgado

Las glándulas intramurales del intestino delgado secretan moco y un líquido acuoso en respuesta a la estimulación nerviosa y hormonal. La estimulación nerviosa procede del plexo submucoso y constituye el principal factor desencadenante, pero las hormonas **secretina** y **colecistocinina** intervienen también en la regulación de las actividades secretoras de las glándulas de Brunner en el duodeno, así como en las criptas de Lieberkühn, que en conjunto producen cada día casi 2 l de un líquido ligeramente alcalino.

Las células DNES del intestino delgado sintetizan numerosas hormonas que influyen en el movimiento del intestino delgado y ayudan a regular la secreción gástrica de HCl y la liberación de secreciones pancreáticas (v. tabla 17.2).

Correlaciones clínicas

El ritmo de secreción de líquidos del intestino delgado aumenta considerablemente en respuesta a la **toxina del cólera.** La cantidad de líquido que se pierde en forma de diarrea puede ascender hasta los 10 l/día y, si no se repone, puede conducir al shock circulatorio y a la muerte en cuestión de pocas horas. La pérdida de líquido se acompaña de un desequilibrio electrolítico, un factor que contribuye a los efectos mortales del cólera.

Contracciones del intestino delgado

El intestino delgado participa en dos tipos de contracciones: mixtas y propulsoras.

Las contracciones del intestino delgado pueden subdividirse en dos fases interrelacionadas:

- Las **contracciones mixtas** son más localizadas y redistribuyen el quimo de forma secuencial para exponerlo a los jugos digestivos.
- Las **contracciones propulsoras** adoptan la forma de **ondas peristálticas** que facilitan el desplazamiento del quimo a lo largo del intestino delgado. Dado que el quimo avanza por término medio 1-2 cm/min, pasa 6-12 h en el intestino delgado. El ritmo peristáltico está controlado por impulsos nerviosos y factores hormonales. En respuesta a la distensión gástrica, se produce un **reflejo gastroentérico** mediado por el **plexo mientérico** que proporciona el impulso nervioso para el peristaltismo en el intestino delgado (fig. 17.29). Las hormonas **colecistocinina, gastrina, motilina, sustancia P** y **serotonina** *incrementan* la motilidad intestinal, mientras que la **secretina** y el **glucagón** *reducen* la motilidad.

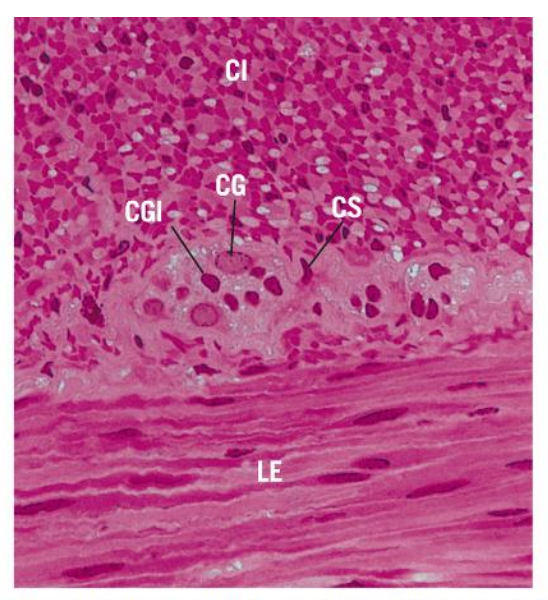


FIG. 17.29 Micrografía a gran aumento que muestra el plexo mientérico de Auerbach localizado entre las capas circular interna (CI) y longitudinal externa (LE) de la muscular externa. Obsérvese el núcleo de la célula de Schwann (CS) rodeando la fibra nerviosa que actúa sobre las neuronas (CGI) del sistema nervioso entérico. Hay numerosas células gliales entéricas (CG) que actúan de forma parecida a la neuroglía del sistema nervioso central (×540).

Correlaciones clínicas

La exposición de la mucosa intestinal a una irritación profunda por efecto de sustancias extrañas, como parásitos, virus, bacterias o toxinas provoca un cuadro conocido como **gastroenteritis**, en el cual se libera un volumen grande de líquido acuoso desde el revestimiento intestinal, haciendo que la muscular externa puede experimentar contracciones intensas, rápidas y de larga duración conocidas como **ráfagas peristálticas.** Estas fuertes contracciones empujan el contenido gástrico e intestinal diluido hacia el colon en cuestión de minutos para eliminarlo en forma de deposiciones muy acuosas. La gastroenteritis suele deberse a la ingesta de alimentos o agua contaminados por materia fecal, puede durar 2-3 días y, como resultado de la intensa pérdida de volumen en las deposiciones, conocido como **diarrea,** puede deshidratar al paciente. Los coprocultivos pueden determinar si la causa se debe a una infección o a otras causas de diarrea no infecciosas, como ciertos fármacos, síndrome del intestino irritable, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn, entre otras.

Digestión

La digestión del quimo que llega al duodeno desde el píloro gástrico se intensifica por la presencia de enzimas aportadas por el páncreas exocrino. Las proteínas y los hidratos de carbono que se degradan en la luz del duodeno en dipéptidos y disacáridos sufren una digestión final en las microvellosidades de las células absorbentes superficiales, donde las **dipeptidasas** y **disacaridasas** adheridas al glicocálix liberan los aminoácidos individuales y los monosacáridos (fundamentalmente **glucosa, fructosa** y **galactosa**). Estos monómeros son transportados al interior de las células absorbentes superficiales por unas proteínas transportadoras específicas; no obstante, los dipéptidos y los tripéptidos son endocitados también por las células absorbentes superficiales. Los lípidos son **emulsionados** por las sales biliares para formar pequeños nódulos de grasa que se escinden en monoglicéridos y ácidos grasos por la lipasa pancreática. Las sales biliares separan los monoglicéridos y los ácidos grasos libres en **micelas** de 2 nm de diámetro, que difunden hacia el interior de las células absorbentes superficiales a través de su membrana plasmática.

Absorción

Cada día, las células absorbentes superficiales del intestino delgado absorben aproximadamente 6-7 l de agua, 30-35 g de sodio, 0,5 kg de hidratos de carbono y proteínas, y 1 kg de grasa. El **agua,** los **aminoácidos,** los **dipéptidos** y **tripéptidos,** los **iones** y los **monosacáridos** entran en las células absorbentes superficiales por su polo apical y son liberados a la lámina propia a nivel de su membrana basolateral. Los procesos de absorción y liberación de nutrientes emplean moléculas transportadoras específicas, canales iónicos y acuaporinas, que se localizan ambas en los puntos de entrada luminales y en los puntos de salida basolaterales. Una vez en la lámina propia, esos nutrientes pasan a los lechos capilares de las vellosidades y son transportados al hígado para ser procesados.

Los **ácidos grasos de cadena larga** y los **monoglicéridos** entran en el retículo endoplasmático liso de las células absorbentes superficiales, y allí son **reesterificados** para formar triglicéridos que son transferidos al aparato de Golgi. Aquí se combinan con una cubierta de lipoproteína β fabricada en el RER, formando gotitas lipoproteínicas conocidas como **quilomicrones.** Estos quilomicrones, después de empaquetarse y liberare desde el aparato de Golgi, son transportados a la membrana celular basolateral para ser liberados a la lámina propia (fig. 17.30). Los quilomicrones penetran en vasos linfáticos de extremos ciegos, conocidos como vasos quilíferos, donde estas sustancias ricas en lípidos se convierten en el ***quilo.*** Unas contracciones rítmicas de las células musculares lisas que se encuentran en la parte central de las vellosidades, derivadas de la muscular de la mucosa, acortan la vellosidad y, actuando a modo de una jeringa, inyectan el quilo desde los quilíferos hacia el **plexo submucoso de vasos linfáticos.** Estos vasos linfáticos drenan en otros vasos linfáticos aún mayores y finalmente en el vaso linfático de mayor calibre del organismo, conocido como *conducto torácico,* que vierte la linfa enriquecida en quilo a la circulación sistémica y es transportada hasta el hígado. Por consiguiente, a diferencia de los productos de la digestión de las proteínas y los hidratos de carbono, los ácidos grasos de cadena larga no van directamente al hígado, sino que acceden a la circulación sistémica y, solo entonces, hacen su camino *indirectamente* al hígado para procesarse.

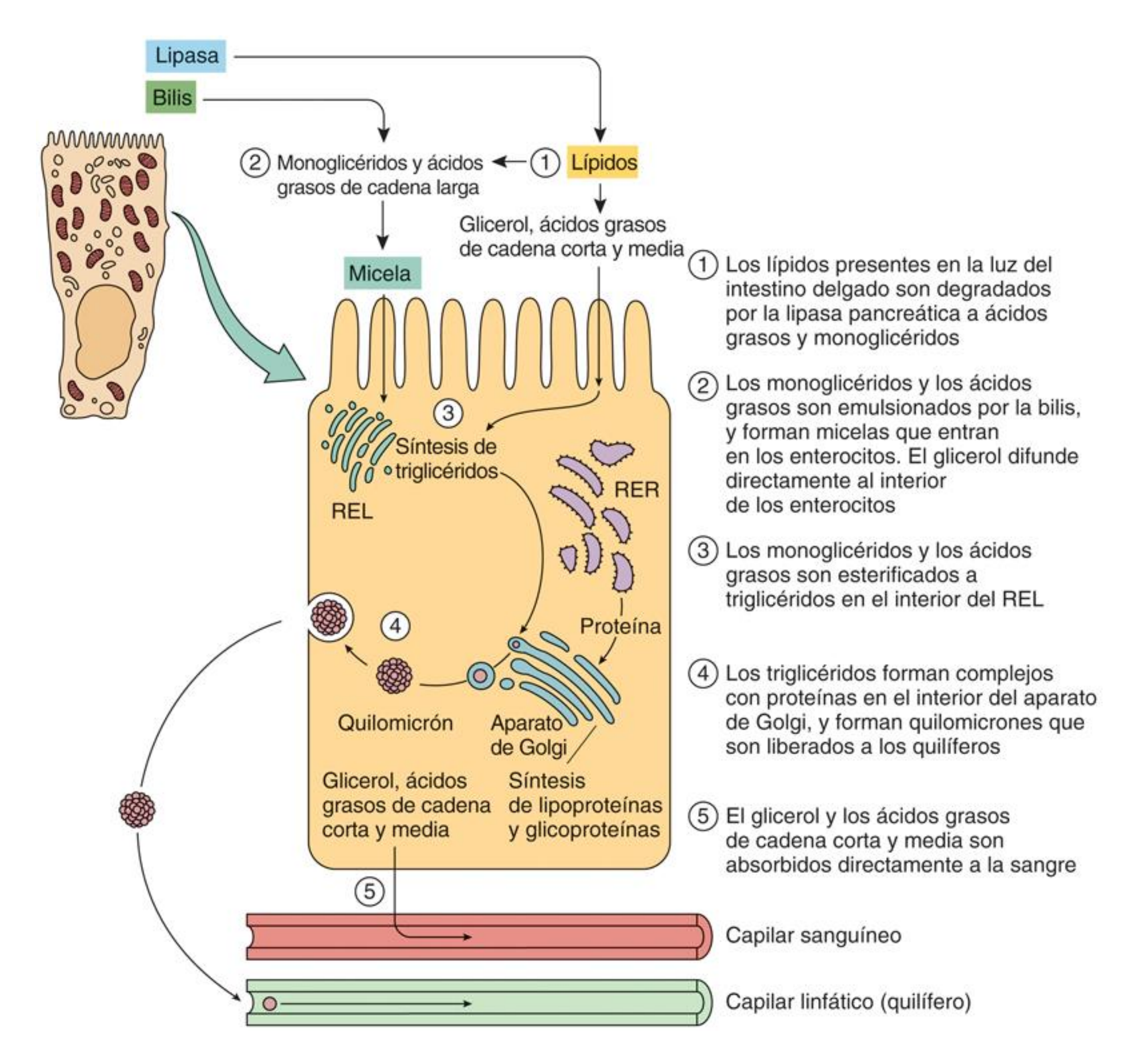


FIG. 17.30 Diagrama esquemático de la absorción y el procesamiento de las grasas y la liberación de los quilomicrones por las células absorbentes superficiales. *REL*, retículo endoplasmático liso; *RER*, retículo endoplasmático rugoso.

Los **ácidos grasos de cadena corta** (<12 átomos de carbono de longitud) no entran en el retículo endoplasmático liso para su reesterificación. Estos ácidos grasos libres son bastante cortos y ligeramente hidrosolubles, y progresan hasta la membrana basolateral de las células absorbentes superficiales, difunden hacia la lámina propia y penetran en las asas capilares para ser transportados *directamente* al **hígado** para su procesamiento.

Correlaciones clínicas

En el intestino delgado puede producirse **malabsorción** aun cuando el páncreas secrete su dotación normal de enzimas. Los distintos trastornos que provocan malabsorción reciben el nombre de **esprúe.** La **enteropatía por gluten (esprúe no tropical)** es una forma bastante interesante de esprúe causado por el **gluten,** una sustancia presente en el centeno y el trigo que, quizás como consecuencia de una respuesta alérgica al gluten, destruye las microvellosidades e incluso las vellosidades de las personas sensibles. En los pacientes con este trastorno, la destrucción de las microvellosidades y las vellosidades disminuye la superficie disponible para la absorción de nutrientes. El tratamiento consiste en la supresión de los cereales que contienen gluten de la dieta.

Intestino grueso

El intestino grueso se subdivide en el ciego, el colon, el recto y el ano; el apéndice es una pequeña evaginación del ciego sin salida.

El **intestino grueso,** de aproximadamente 1,5 m de longitud, está formado por varias regiones; el ciego, el colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoide), el recto y el ano (v. tabla 17.3). Absorbe la mayor parte del agua y los iones del quimo que recibe del intestino delgado, así como gran parte de los gases presentes en su contenido luminal. Además, compacta el quimo en las heces para su eliminación. El ciego y el colon son indistinguibles histológicamente y se describen como una sola entidad denominada **colon.** El **apéndice** es una evaginación sin salida del ciego que describimos por separado.

Colon

El **colon** abarca casi toda la longitud del intestino grueso. Recibe el quimo del íleon a través de la **válvula ileocecal,** un esfínter anatómico y fisiológico que impide el reflujo del contenido cecal hacia el íleon.

Histología del colon

El colon no tiene vellosidades, pero su lámina propia tiene numerosas **criptas de Lieberkühn** de una composición similar a las del intestino delgado, salvo por la ausencia de células de Paneth en el colon (figs.17.31 a 17.35). El número de células caliciformes presentes en su epitelio cilíndrico simple aumenta desde el ciego hasta el colon sigmoide, pero las células absorbentes superficiales son las más numerosas en la mayor parte del colon. También hay células DNES, incluyendo células L que secretan **péptido YY (PYY),** una hormona que reduce el apetito, aunque son poco numerosas. La intensa actividad mitótica de las células regeneradoras permite renovar el revestimiento epitelial de las criptas y de la superficie mucosa cada 6-7 días.

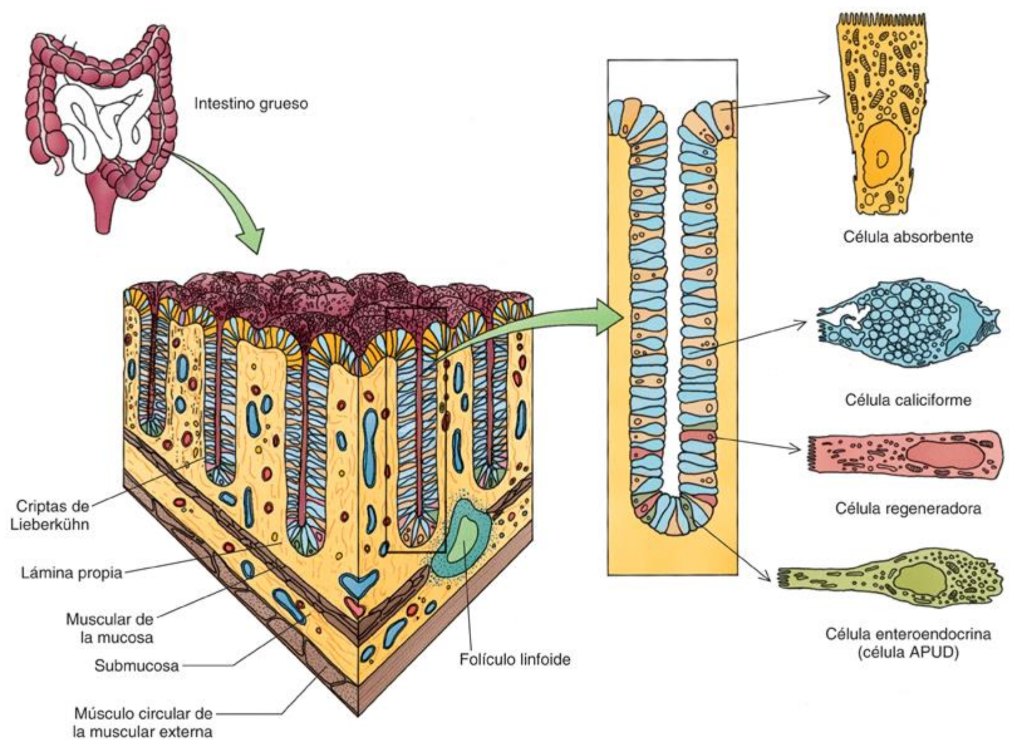


FIG. 17.31 Diagrama esquemático del colon, las criptas de Lieberkühn y las células asociadas. *APUD,* captación y descarboxilación de precursores de aminas.

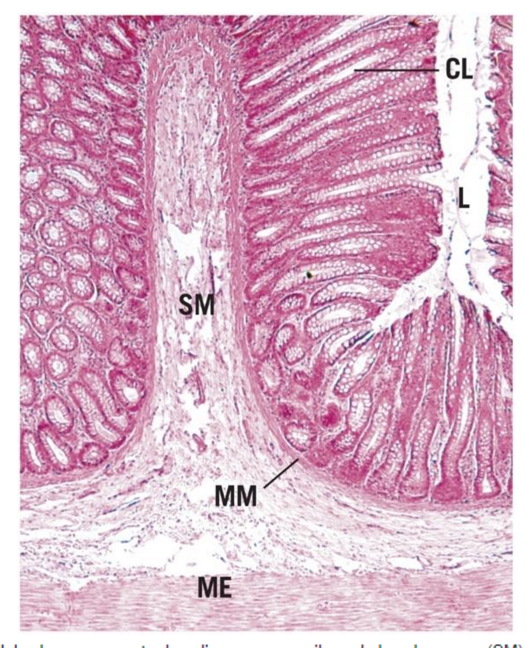


FIG. 17.32 Micrografía a muy bajo aumento del colon que muestra los pliegues en semiluna de la submucosa (SM) causados por la contracción de las bandas estrechas de las tenias del colon. La luz (L) del colon está tapizada por un epitelio cilíndrico simple compuesto fundamentalmente de células absorbentes superficiales y células caliciformes que continúan hacia las criptas de Lieberkühn (CL). La lámina propia está separada de la submucosa por la muscular de la mucosa (MM), y la capa circular interna de la muscular externa (ME) bordea la submucosa (×56).



FIG. 17.33 Micrografía del colon de un mono. Obsérvese que parece como si la mayoría de las células del revestimiento epitelial fueran células caliciformes. Sin embargo, las células absorbentes superficiales constituyen la población más numerosa de este epitelio. *CC,* células caliciformes; *CL,* criptas de Lieberkühn; *LA,* luz abierta de las criptas de Lieberkühn; *LP,* lámina propia; *ME,* muscular externa; *MM,* muscular de la mucosa; *SM,* submucosa (×132).



FIG. 17.34 Micrografía de las criptas de Lieberkühn del colon de un mono. Se puede ver que la base de la cripta contiene células DNES cuyos gránulos se orientan hacia la base. *E,* células del sistema neuroendocrino difuso (DNES); *L,* luz de la cripta; *P,* célula plasmática (×270).

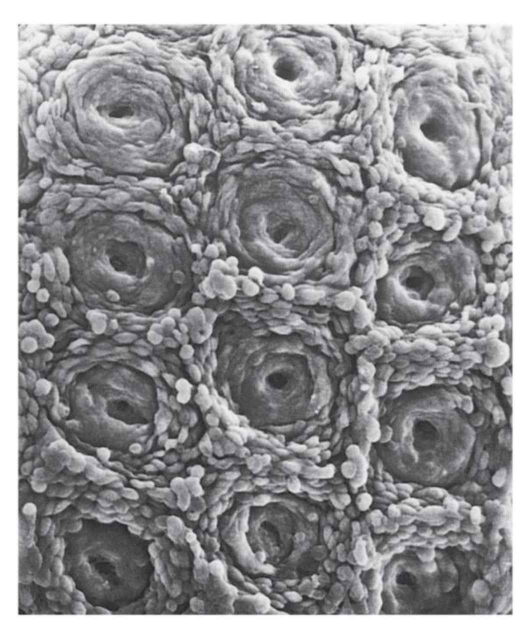


FIG. 17.35 Micrografía electrónica de barrido del colon de un mono (×516). Obsérvese la abertura de las criptas. (Tomado de Specian RD, Neutra MR. The surface topography of the colonic crypt in rabbit and monkey. *Am J Anat.* 1981;160:461-472. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Hay dos tipos de **fibroblastos** en la lámina propia: uno es el fibroblasto habitual de cualquier tejido conjuntivo que se distribuye por toda la lámina propia y el otro se localiza en las bases de las criptas de Lieberkühn, los fibroblastos pericriptales, que migran a lo largo de la longitud de las criptas al mismo ritmo que las células epiteliales. Cuando alcanzan la proximidad del orificio de las criptas, estos fibroblastos se diferencian en células similares a los macrófagos y funcionan como si fueran macrófagos de origen monocítico. La lámina propia posee igualmente una gran cantidad de componentes del **GALT:** células y folículos linfoides. Sin embargo, el colon cuenta con un drenaje linfático muy escaso, hecho que contribuye a la poca incidencia de metástasis de las neoplasias del colon.

La **muscular de la mucosa** y la **submucosa** del colon se parecen a las del intestino delgado. La **muscular externa** se distingue por el hecho de que la capa longitudinal externa no presenta un espesor uniforme en toda la superficie; en su lugar, se concentra en su mayor parte en tres cintas estrechas de fascículos musculares, conocidas como ***tenias colónicas (taeniae coli).*** Debido al tono constante que mantienen estas tenias, el intestino grueso se pliega en una serie de sacos, denominados ***haustras colónicas (haustra coli).*** La **serosa** presenta numerosas bolsas llenas de grasa, conocidas como ***apéndices epiploicos (appendices epiploicae).***

Histofisiología del colon

El colon se encarga de absorber agua, electrólitos y gases, así como de compactar y eliminar las heces.

El colon absorbe casi 1,5 l de agua y electrólitos a diario y compacta y elimina aproximadamente 100 ml de heces al día.

Las heces están compuestas por agua (75%), bacterias muertas (7%), fibra (7%), grasas (5%), sustancias inorgánicas (5%) y proteínas sin digerir, células muertas y pigmentos biliares (1%). El olor de las heces varía de unas personas a otras y depende de la dieta y de la flora bacteriana, que producen cantidades variables de **indol, sulfuro de hidrógeno** y **mercaptanos.** Las heces deben su color a la **urobilina** y la **estercobilina,** dos subproductos de la bilirrubina. Entre los subproductos bacterianos cabe destacar la riboflavina, la tiamina, la vitamina B_{12} y la vitamina K.

La actividad bacteriana dentro del colon genera gases, que se liberan en forma de **flato** y están compuestos por CO_2, metano y H_2, que se mezclan posteriormente con el nitrógeno y el oxígeno del aire deglutido. Este gas es combustible y, en contadas ocasiones, puede explotar cuando se utiliza la cauterización eléctrica durante la sigmoidoscopia o la colonoscopia. El intestino grueso contiene entre 7 y 10 l de gases cada día, de los cuales solo se expulsan 0,5-1 l en forma de flato; el resto se absorbe a través de la mucosa del colon.

El colon produce también moco y HCO_3^-. El moco protege la mucosa del colon y facilita además la compactación de las heces, puesto que es este moco el que permite que los residuos sólidos se adhieran formando una masa compacta. Por su parte, el HCO_3^- se adhiere al moco y actúa como un tampón, protegiendo la mucosa de los subproductos ácidos del metabolismo bacteriano intrafecal.

Correlaciones clínicas

1. Una irritación intensa de la mucosa del colon, como la que se observa en la **enteritis,** provoca la secreción de grandes cantidades de moco, agua y electrólitos. La eliminación de grandes cantidades de heces líquidas, conocidas como **diarrea,** protege el organismo al diluir y eliminar el elemento irritante. Una diarrea prolongada con pérdida de una gran cantidad de líquido y electrólitos, sin un tratamiento de restitución, puede conducir al shock circulatorio e incluso a la muerte.
2. La **colitis pseudomembranosa,** un trastorno inflamatorio del intestino, puede producirse por intoxicación por mercurio, isquemia intestinal y bronconeumonía, aunque en la mayoría los casos se debe a una antibioterapia prolongada. Los pacientes que están más expuestos son los que están débiles o inmunodeprimidos y/o los de edad avanzada. Al deteriorarse la flora intestinal como consecuencia de la antibioterapia, la bacteria *Clostridium difficile* asume un papel destacado en la génesis de esta enfermedad, cuyas manifestaciones clínicas consisten en acumulación de líquidos en el intestino delgado y desprendimiento epitelial con formación de una membrana gruesa y viscosa constituida por fibrina, moco, neutrófilos y células mononucleares. Los síntomas consisten en febrícula (38-40 °C), diarrea acuosa y abundante, calambres abdominales intensos y sensibilidad a la palpación del abdomen. La mortalidad es relativamente alta (el 10-15% de los afectados) cuando no se trata oportunamente este trastorno restableciendo el equilibrio electrolítico y manteniendo un volumen hídrico adecuado mediante restitución de líquidos, hasta 10-15 l en 24-36 h.

3. Las personas con dolor abdominal recurrente, que suele aparecer entre los 15 y los 30 años de vida, y con diarrea o deposiciones muy sueltas varias veces al día pueden padecer la **enfermedad de Crohn.** Junto con el dolor y la diarrea es frecuente observar un retraso del crecimiento (el 30% de los casos), especialmente en jóvenes de 15-20 años. De hecho, este es uno de los indicios que contribuyen al diagnóstico de la enfermedad de Crohn en la juventud. No se conocen bien las causas subyacentes de este trastorno, aunque implican una inflamación del tubo digestivo y una respuesta inmunitaria no contra los tejidos del propio individuo, sino contra antígenos de la flora bacteriana del paciente. La enfermedad presenta un componente genético al menos en un 50% de los pacientes afectados. Las regiones más afectadas son el íleon y el colon. Desgraciadamente, no existe cura para esta enfermedad, aunque el paciente puede mantenerse en remisión si deja de fumar, disminuye la ingesta de carne y productos lácteos e incrementa la de proteínas de origen vegetal, y come en pequeñas cantidades varias veces al día. También se ha demostrado que el ejercicio moderado a diario y un sueño y un descanso adecuados producen efectos beneficiosos en los pacientes con este trastorno.

Microbiota del colon

El cuerpo humano está constituido aproximadamente por un billón de células, una cifra que se queda pequeña ante la de 10 billones de microorganismos que se calcula que habitan en la superficie de la piel y en la mucosa de los aparatos respiratorio, genitourinario y digestivo. Por supuesto, estas cifras son conjeturas; se necesitan más estudios para mejorar la realidad de estas estimaciones. Independientemente de las cifras reales, esta población de microorganismos recibe el nombre de **microbiota.** El genoma colectivo de la microbiota se denomina **microbioma.** Una gran parte de la microbiota que habita en el intestino grueso está formada por organismos comensales. Se ha comprobado que el estado fisiológico de esta flora intestinal influye directamente sobre la salud de la persona en la que residen. Dado que el feto se desarrolla en condiciones estériles, es únicamente durante su paso a través del conducto del parto cuando el niño adquiere una flora microbiana procedente de la vagina materna; por consiguiente, la flora del recién nacido es idéntica a la de la madre. Se cree que algunos de los microbios fecales son deglutidos y, posteriormente, durante la lactancia, la flora intestinal del niño se expande. Únicamente cuando la dieta del niño suplementa y posteriormente sustituye a la leche materna, la flora intestinal empieza a parecerse a la de los adultos de la familia nuclear. Se creía que la flora microbiana adulta podía clasificarse en tres enterotipos, atendiendo a los microorganismos predominantes que habitan en el intestino. Sin embargo, informes recientes parecen indicar que en lugar de enterotipos existen unos gradientes de microorganismos que predominan, que pueden clasificarse como grupos que coexisten en la luz intestinal. Existen dos tipos que pueden considerarse los residentes predominantes en la luz intestinal de algunas poblaciones de seres humanos, pero no en otras. Por lo tanto, en algunos individuos la mayoría que predomina son *Prevotella,* mientras que en otros son *Bacterioides.* Se considera que estas dos poblaciones de personas, de cualquier edad, están sanas. Sin embargo, en individuos mayores, frágiles y enfermos, la flora predominante está constituida por diversas especies de los géneros *Oscillobacter* y *Alistipes,* lo que parece indicar que ese tipo de flora puede ser indicativo de falta de salud. Asimismo, se ha demostrado que la dieta influye considerablemente en la composición de la flora intestinal, y que esa flora puede variar a los pocos días de modificar la dieta. De hecho, se ha podido comprobar que una dieta predominantemente occidental altera la flora intestinal, lo que presumiblemente podría tener consecuencias importantes para la salud y favorecer trastornos tales como la diabetes tipo 2 y la obesidad.

Correlaciones clínicas

1. Es interesante señalar que la leche materna humana contiene nutrientes, como algunos oligosacáridos, que el recién nacido no puede digerir. Actualmente se considera que esos oligosacáridos son en realidad prebióticos que se encargan de mantener la flora intestinal del neonato.
2. Informes recientes han demostrado que los edulcorantes artificiales tienen un efecto perjudicial sobre la flora microbiana intestinal, modificándola hasta producir un estado poco saludable. Estos cambios en la flora predisponían a los individuos a la obesidad y a la intolerancia a la glucosa, un proceso considerado precursor de la diabetes tipo 2.
3. Estudios recientes han señalado que *Akkermansia muciniphila* en el colon de ratones y monos reducía la resistencia a la insulina en estos animales, disminuyendo sus probabilidades de adquirir una diabetes tipo 2. Aunque este microorganismo constituye menos del 5% de la microbiota, resulta esencial para la salud del colon porque fabrica el ácido graso de cadena corta butirato, el nutriente principal que emplean las células epiteliales del intestino grueso. La población de *A. muciniphila* disminuye a medida que envejecen los ratones y los monos, y también lo hacen los valores de ácido butírico. Con el descenso del ácido graso de cadena corta, disminuye la salud del colon, su pared se vuelve más fina, permeable, inflamada, inicia una respuesta inmunitaria y desencadena resistencia a la insulina. Además, también disminuye la población de otros miembros de la microbiota productores de butirato. Cuando se administró butirato a los animales envejecidos aumentó la población de *A. muciniphila,* al igual que la población de otros miembros de la microbiota productores de butirato, se detuvo la inflamación y la respuesta inmunitaria y disminuyó la resistencia a la insulina hasta los valores presentes en animales más jóvenes. Las investigaciones actuales pretenden averiguar si la población de *A. muciniphila* en seres humanos de edad avanzada se comporta de un modo similar a lo observado en ratones y monos.

Regulación del apetito

Puede parecer extraño que hablemos de la regulación del apetito después de describir el colon, pero parece que todo el tubo digestivo influye en esta sensación. Por lo tanto, conviene comprender bien la estructura y las funciones de casi todas las regiones del tubo intestinal antes de empezar a hablar del control del apetito.

El control del apetito es un proceso multifactorial que presenta componentes psicológicos, físicos, microbianos, fisiológicos, neuronales y hormonales.

- El **componente psicológico** incluye el olor, la visión y las ideas de comida. Sin embargo, pueden ser superados por los componentes físico y fisiológico.
- Los **componentes físicos** incluyen un estómago o duodeno vacío que induce una sensación de hambre, mientras que un estómago o duodeno lleno induce una sensación de saciedad y una falta de apetito.
- En realidad, los componentes físicos están controlados por **factores fisiológicos,** como la concentración de nutrientes en la sangre. Por lo tanto, en el siguiente apartado nos centraremos en el aspecto fisiológico de la regulación del apetito, que comprende factores neuronales y hormonales.
- Aunque no se conoce bien el **componente microbiano,** se ha comprobado que la microbiota presente en la luz del colon de una persona influye directamente en la cantidad de grasa corporal de dicha persona y se acompaña de una disminución de la concentración sanguínea de determinadas hormonas, en concreto la PYY y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), de las que se sabe que reducen la ingesta de alimentos. La manipulación de la microbiota, específicamente mediante la administración de probióticos y prebióticos, altera la microbiota y reduce la grasa corporal del individuo modificando la liberación de las hormonas pertinentes sintetizadas por el DNES.

Factores neuronales del control del apetito

Se ha podido demostrar en ratones que las neuronas del núcleo del lecho de la estría terminal (BNST, *bed nucleus of the stria terminalis*) se proyectan hacia los núcleos del hipotálamo lateral (el centro de la alimentación), cuyas señales ponen en marcha la conducta alimentaria. Por el contrario, si las neuronas del BNST dejan de enviar señales a los núcleos hipotalámicos laterales, cesa la conducta alimentaria y los animales dejan de comer. Lamentablemente, en estos momentos ignoramos cómo se activan o se silencian las neuronas del BNST.

El control del apetito incluye tanto señales positivas como señales de retroalimentación negativas. Estas últimas están controladas por el nervio vago (X par craneal), que detecta la cantidad de comida presente en el intestino delgado y el tiempo que la comida ingerida pasa en las diferentes regiones del conducto alimentario. Las fibras sensitivas del nervio vago proporcionan información al complejo vagal dorsal, producen sensación de saciedad e inhiben mayor ingestión de comida.

Factores hormonales del control del apetito

Las células DNES del tubo digestivo fabrican la mayoría de las hormonas que controlan el apetito. Estas hormonas no solo controlan la ingesta de alimentos, sino que muchas de ellas regulan además el gasto de energía y otras funciones del tubo digestivo. En la tabla 17.2 se puede ver una lista de las hormonas que sintetizan las células DNES del tubo digestivo y sus funciones, incluyendo sus efectos sobre el apetito.

La insulina, sintetizada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas, interviene en el control de la glucemia (v. cap. 18), pero también reduce el apetito. La leptina, una hormona sintetizada por los adipocitos (y hasta cierto punto también por las células P/D1 [células Gr] del estómago y el intestino delgado), inhibe la sensación de hambre, y reduce de ese modo la ingestión de alimentos.

Recto y conducto anal

Desde el punto de vista histológico, el **recto** se parece al colon, pero las criptas de Lieberkühn son más profundas y menos numerosas por unidad de superficie (v. tabla 17.3).

El **conducto anal** es la continuación constreñida del recto y tiene una longitud de unos 3-4 cm. Sus criptas de Lieberkühn son cortas, poco numerosas y solamente están en la mitad distal del conducto. La mucosa presenta también pliegues longitudinales, o **columnas anales (columnas rectales de Morgagni).** Estos pliegues se juntan unos con otros formando unas evaginaciones en forma de bolsa; son las **válvulas anales,** separadas por los **senos anales.** Las válvulas anales ayudan al ano a sustentar la columna fecal.

Mucosa anal

El **epitelio** de la mucosa anal es *cúbico simple* entre el recto y la **línea pectinada** (a nivel de las válvulas anales), *plano estratificado no queratinizado* entre la línea pectinada y el orificio anal externo, y *plano estratificado queratinizado* (epidermis) en el ano. La **lámina propia,** una estructura de tejido conjuntivo fibroelástico, alberga las **glándulas anales** en la unión rectoanal y las **glándulas perianales** en el extremo distal del conducto anal. Además, el ano presenta folículos pilosos y glándulas sebáceas. La **muscular de la mucosa** está formada por una capa circular interna y otra longitudinal externa de músculo liso. Estas capas musculares no se extienden más allá de la línea pectinada.

Submucosa y muscular externa anales

La **submucosa** del conducto anal está compuesta por tejido conjuntivo fibroelástico. Alberga dos plexos venosos, el **plexo hemorroidal interno,** situado por encima de la línea pectinada, y el **plexo hemorroidal externo,** por encima de la unión entre el conducto anal y su orificio externo, o **ano.**

La **muscular externa** consta de una capa circular interna y otra longitudinal externa de músculo liso. La capa circular interna aumenta de grosor alrededor de la región de la línea pectinada y forma el **músculo del esfínter anal interno.** Las células musculares lisas de la capa longitudinal externa se continúan en forma de una lámina fibroelástica alrededor del esfínter anal interno.

Los músculos esqueléticos del suelo de la pelvis forman un **esfínter muscular anal externo** que rodea la lámina fibroelástica y el esfínter anal interno. El esfínter externo está sometido al control voluntario, mantiene un tono constante y es el músculo que impide la defecación espontánea.

Correlaciones clínicas

1. Un aumento del tamaño de los vasos que forman los plexos venosos submucosos del conducto anal da lugar a la formación de las **hemorroides,** una alteración frecuente durante la gestación y en personas mayores de 50 años. Puede manifestarse con defecaciones dolorosas, aparición de sangre fresca con la defecación y prurito anal.
2. Al realizar una **exploración rectal** introduciendo el dedo índice por el orificio anal externo, el esfínter anal externo se cierra alrededor del dedo. Al continuar la penetración, se activa el esfínter anal interno, que se cierra también alrededor del dedo. En los hombres es posible palpar a través del conducto anal estructuras como el bulbo del pene, la próstata, las vesículas seminales dilatadas, la cara superior de la vejiga distendida y los ganglios linfáticos ilíacos aumentados de tamaño; en las mujeres pueden palparse estructuras como el cuello uterino y, en condiciones patológicas, los ovarios y el ligamento ancho.

Apéndice

El apéndice tiene un aspecto histológico similar al del colon, con la salvedad de que su diámetro es mucho menor, posee mayor cantidad de elementos linfoides y contiene muchas más células DNES en sus criptas de Lieberkühn.

El **apéndice vermicular** es un divertículo cecal de 5-6 cm de longitud con una luz estrellada que suele estar ocupada por residuos. La mucosa del apéndice está formada por un epitelio cilíndrico simple que contiene células absorbentes superficiales, ocasionalmente células caliciformes y células M allí donde los folículos linfoides lindan con el epitelio (v. tabla 17.3). La lámina propia es de tejido conjuntivo laxo con numerosos folículos linfoides y criptas de Lieberkühn poco profundas. Estas criptas contienen células absorbentes superficiales, células caliciformes, células regeneradoras, células intermedias, numerosas células DNES y algunas, aunque muy poco frecuentes, células de Paneth. La muscular de la mucosa, la submucosa y la muscular externa no se desvían del plan general del conducto alimentario, aunque la submucosa contiene folículos linfoides e infiltrados adiposos ocasionales, especialmente en personas de edad avanzada. El apéndice está recubierto por completo por una serosa (figs. 17.36 y 17.37).

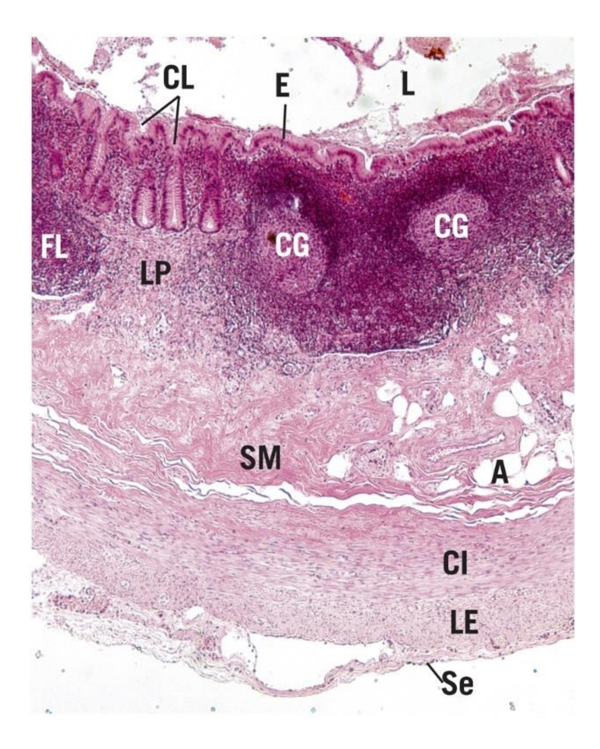


FIG. 17.36 Micrografía a muy bajo aumento del apéndice que muestra la totalidad del grosor de su pared. Obsérvese que la luz (L) está revestida de un epitelio (E) cilíndrico simple y que la lámina propia (LP) presenta criptas de Lieberkühn (CL) poco profundas, así como folículos linfoides (FL), algunos con centros germinales (CG). Véase que la submucosa (SM) está compuesta de un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular con unos pocos adipocitos (A). Las capas circular interna (CI) y longitudinal externa (LE) de la muscular externa están bien representadas, al igual que la serosa (Se) (×56).

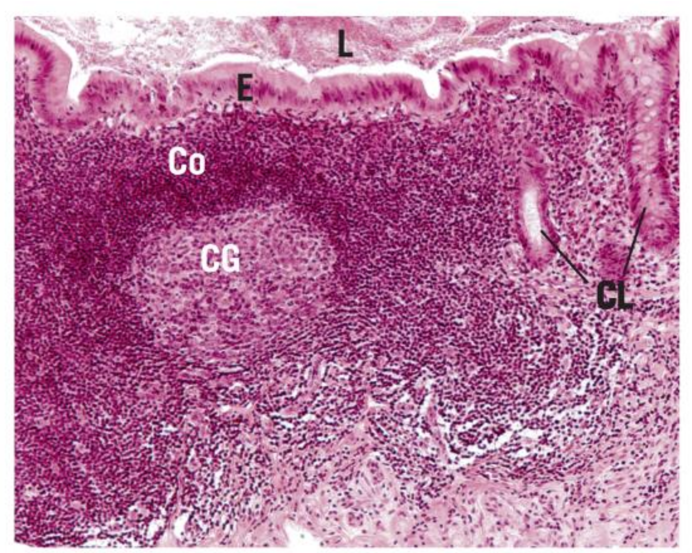


FIG. 17.37 Micrografía a bajo aumento del apéndice que muestra residuos en su luz (L) y el epitelio cilíndrico simple (E) tapizando la luz. Obsérvense las criptas de Lieberkühn (CL), así como la corona (Co) y el centro germinal (CG) del folículo linfoide y los numerosos elementos linfoides en la lámina propia (×132).

Funciones del apéndice

Hasta hace poco se creía que el apéndice era un órgano vestigial sin funciones conocidas, pero estudios recientes parecen indicar lo contrario. Actualmente se cree que la luz de esta estructura delgada alberga una biopelícula bacteriana de colonias que representan la flora intestinal normal y, en el caso de una invasión patógena que aniquile gran parte de las bacterias intestinales de un individuo, las colonias retenidas en el apéndice podrían tener la capacidad para restituir la flora normal, reparando de ese modo el daño biológico.

Correlaciones clínicas

La **apendicitis,** o inflamación del apéndice, es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes que en personas mayores; también es más frecuente en los hombres que en las mujeres. La apendicitis se debe habitualmente a una obstrucción de la luz apendicular, que produce inflamación acompañada de hinchazón y dolor intenso y constante en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Otros signos clínicos pueden ser náuseas y vómitos, fiebre (generalmente por debajo de 39 °C), abdomen tenso y recuento leucocítico elevado. Si este trastorno no se trata en el plazo de 1 o 2 días, el apéndice puede romperse y provocar una peritonitis, que puede conducir a la muerte si no se recibe tratamiento. Sin

embargo, estudios recientes en Finlandia demostraron que, si la tomografía computarizada demuestra que el apéndice no está en una situación crítica de rotura inminente, un régimen de antibióticos puede ser una buena alternativa a la cirugía. Para el experimento se seleccionaron 500 personas; a 250 se les administraron antibióticos y a 250 se les operó. Cien pacientes del grupo tratado con antibióticos tuvieron que ser intervenidos en los primeros 5 años, señalando que el 60% de ellos podían evitar la cirugía sin complicaciones. En la actualidad hay varios estudios clínicos en EE. UU. que están comparando la cirugía con la administración de antibióticos.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 17.38 a 17.41.

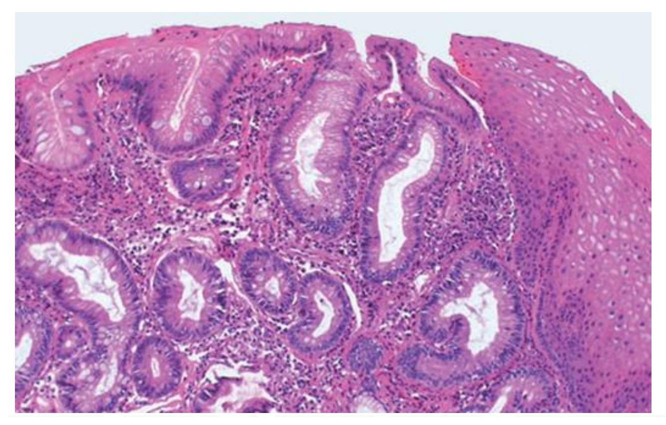


FIG. 17.38 Micrografía de un esófago de Barrett, trastorno causado por el prolongado reflujo gastroesofágico en el que el epitelio esofágico cambia del epitelio plano estratificado normal (lado derecho de la imagen) a un epitelio cilíndrico anormal (lado izquierdo de la imagen). En el epitelio de este paciente se observa la presencia de células caliciformes, que recuerdan a las del epitelio intestinal. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:173.)

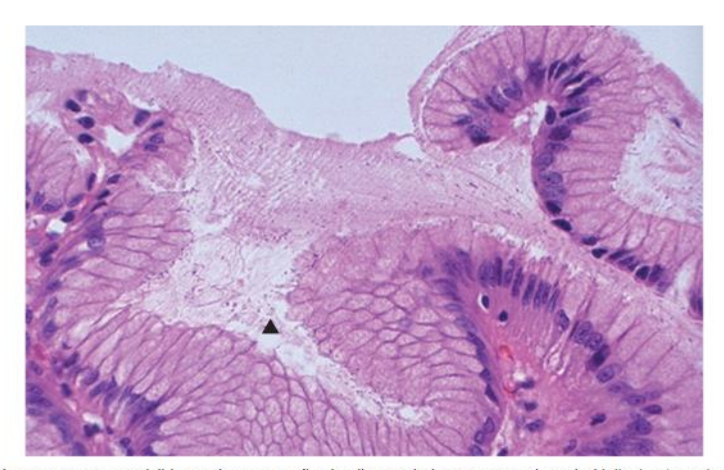


FIG. 17.39 Micrografía de un estómago cuyo moco visible contiene pequeños bacilos espirales gramnegativos de *Helicobacter pylori*. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:179.)

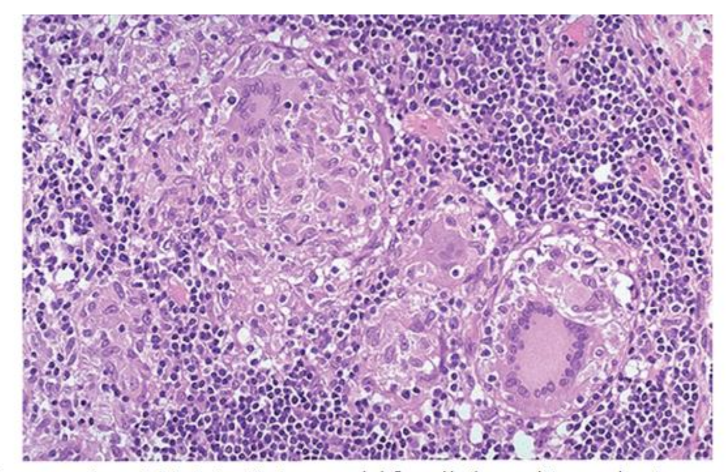


FIG. 17.40 Micrografía de un paciente con enfermedad de Crohn. Obsérvese que la inflamación tiene carácter granulomatoso, con presencia de muchos linfocitos y también de células gigantes y epitelioides. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:192.)

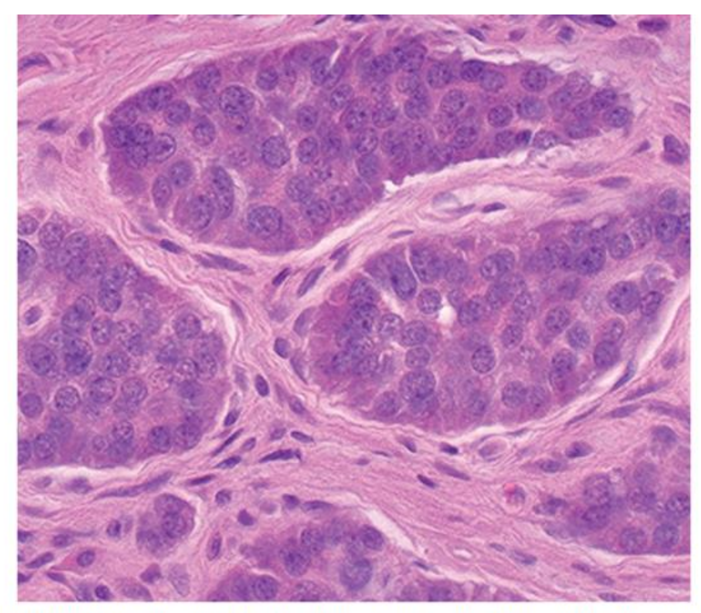


FIG. 17.41 Micrografía de un paciente con un tumor carcinoide del intestino delgado. Obsérvese que el tumor está formado por grupos de células redondas y pequeñas, de aspecto endocrino, con núcleos redondos. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:208.)

Instrucciones del laboratorio de histología: aparato digestivo, conducto alimentario

Esófago

Una micrografía a muy bajo aumento del esófago demuestra cómo su epitelio escamoso estratificado grueso forma un aparato reticular con su lámina propia. La submucosa está interpuesta entre la muscular de la mucosa y la capa circular interna de la muscular externa. La capa muscular longitudinal externa se distingue fácilmente (v. fig. 17.2, E, LP, S, CI, LE). Una micrografía a bajo aumento del tercio superior del esófago también muestra el aparato reticular bien desarrollado formado por el epitelio escamoso estratificado y la lámina propia subyacente. La lámina propia, la muscular de la mucosa y la submucosa se distinguen fácilmente. Obsérvese que la muscular de la mucosa está compuesta solo de una capa longitudinal de células musculares lisas. A este nivel, la submucosa es muy estrecha; las capas circular interna y longitudinal externa de la muscular externa son fácilmente reconocibles (v. fig. 17.3, E, LP, MM, SM, CI, LE).

Estómago

Una micrografía a bajo aumento demuestra que el epitelio cilíndrico simple que tapiza el fondo gástrico desciende hacia la lámina propia para formar fosas gástricas, y la parte más baja de cada fosa gástrica recibe una serie de glándulas gástricas que se extienden hasta la muscular de la mucosa que contacta con la submucosa (v. fig. 17.5A, E, LP, MM, S). A medio aumento pueden reconocerse al menos tres tipos de células como componentes de las glándulas fúndicas: células mucosas del cuello, células parietales y células principales (v. fig. 17.5B, M, P, C). A gran aumento están claramente representadas las células que constituyen la cara más profunda de las glándulas fúndicas (cuello y base): células principales, células parietales y células DNES. También es fácilmente identificable la luz de las glándulas fúndicas, así como elementos del tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y la muscular de la mucosa (v. fig. 17.7, CP, CPa, DNES, L, TC, VS, MM).

Una micrografía a muy bajo aumento del cardias gástrico muestra las fosas gástricas de escasa profundidad abriéndose hacia la luz. La lámina propia posee glándulas cardiales que se extienden desde las fosas gástricas hasta la muscular de la mucosa. La submucosa tiene vasos sanguíneos más grandes y contacta con la muscular externa. Obsérvese también la serosa y el tejido conjuntivo subseroso entre la serosa y la muscular externa (v. fig. 17.13, *flecha*, L, LP, GC, MM, VS, ME, Se, TCS). A bajo aumento se aprecian bien las células de revestimiento de la superficie que tapizan la luz del cardias gástrico. La lámina propia está ocupada por glándulas del cardias y numerosas células del tejido conjuntivo. La muscular de la mucosa contacta con la submucosa, la cual presenta en ocasiones adipocitos y abundantes vasos sanguíneos. La submucosa está rodeada de la muscular externa (v. fig. 17.14, E, GC, *punta de flecha*, MM, SM, A, VS, ME).

Una imagen a bajo aumento del píloro gástrico muestra las fosas gástricas que se extienden en profundidad a la lámina propia. Las glándulas pilóricas de la lámina propia se extienden hacia abajo hasta la muscular de la mucosa (v. fig. 17.15, F, LP, MM).

Intestino delgado

Duodeno

El epitelio cilíndrico simple que reviste la luz del duodeno desciende hasta las criptas de Lieberkühn, las cuales se extienden hasta la muscular de la mucosa. Obsérvese en esta micrografía a bajo aumento que la lámina propia de las vellosidades aloja vasos linfáticos grandes de extremo ciego conocidos como quilíferos. Obsérvense las glándulas de Brunner en la submucosa (v. fig. 17.19, E, Q, CL, LP, L). Esta micrografía a medio aumento del duodeno muestra la base de las criptas de Lieberkühn con células de Paneth y células regeneradoras (o intermedias). Las glándulas de Brunner se abren en la base de las criptas de Lieberkühn y, en ocasiones, a los espacios intervellositarios (v. fig. 17.20, *punta de flecha, flechas,* GB).

Yeyuno

Una micrografía a bajo aumento del yeyuno muestra las vellosidades bien desarrolladas y las criptas de Lieberkühn llegando a la muscular de la mucosa. Obsérvese la ausencia de glándulas de Brunner en la submucosa, así como la ausencia de placas de Peyer en la lámina propia. Las capas circular interna y longitudinal externa de la muscular externa están bien diferenciadas, al igual que el plexo mientérico de Auerbach, entre las dos capas de músculo liso. Obsérvese el tejido conjuntivo subseroso y la serosa que recubre la muscular externa (v. fig. 17.22, CL, MM, S, Ci, LE). A gran aumento se observa claramente la luz de las criptas de Lieberkühn, así como sus células de Paneth, las células regeneradoras o intermedias, y también las células DNES. Puede apreciarse además una célula plasmática en la lámina propia. Obsérvese la muscular de la mucosa limitando con la submucosa, donde abundan vasos sanguíneos y linfáticos. La capa circular interna de la muscular externa también se identifica (v. fig. 17.24, L, *punta de flecha, flecha,* DNES, CPl, MM, SM, Li, ME).

Íleon

A muy bajo aumento se evidencia la totalidad de la pared del íleon, desde la luz a la serosa, así como el tejido conjuntivo subseroso. Obsérvense las vellosidades cortas y las criptas de Lieberkühn que se abren en los espacios intervellositarios. La lámina propia muestra un infiltrado linfoide importante, con agregados de folículos linfoides conocidos como placas de Peyer que, a menudo, aunque no en esta muestra, penetran en la submucosa. La muscular de la mucosa se aprecia claramente, así como elementos del plexo mientérico de Auerbach, localizado entre las capas de músculo liso circular interna y longitudinal externa de la muscular externa (v. fig. 17.25, L, Se, TCS, V, CL, PP en LP, SM, MM, *flechas*, CI, LE). A medio aumento de la porción inferior de las vellosidades del íleon se pueden identificar perfectamente las células caliciformes del epitelio de las vellosidades, y se aprecia el mucinógeno que es expulsado al espacio intervellositario. También se evidencian las células DNES, así como una figura mitótica de una célula regeneradora de una cripta de Lieberkühn. Obsérvese que la lámina propia está separada de la submucosa por la muscular de la mucosa. En esta muestra, las placas de Peyer se extienden desde la lámina propia entrando en la submucosa (v. fig. 17.26, CC, *punta de flecha, flechas blancas,* FM, MM, SM). Una micrografía a gran aumento del plexo mientérico de Auerbach, localizado entre las capas musculares lisas circular interna y longitudinal externa de la muscular externa, muestra sus células ganglionares y sus células gliales entéricas asociadas. Además, obsérvese la vaina de mielina de la célula de Schwann que rodea el axón de una neurona que actúa sobre las neuronas del sistema nervioso entérico (v. fig. 17.29, CI, LE, CG, CGI, CS).

Intestino grueso

Colon

Examinando una imagen a muy bajo aumento del colon, lo primero que se aprecia es que no hay vellosidades que sobresalgan a la luz, pero hay criptas de Lieberkühn y su revestimiento epitelial cilíndrico simple muestra numerosas células caliciformes. La submucosa, localizada entre la muscular de la mucosa y la muscular externa, está proyectada como pliegues en semiluna (v. fig. 17.32, L, CL, SM, MM, ME). Una micrografía a bajo aumento del colon muestra la presencia de células absorbentes superficiales y células caliciformes tapizando la luz de las criptas de Lieberkühn y revistiendo la luz del colon. Un examen meticuloso pone de relieve la ausencia de células de Paneth en la parte inferior de las criptas de Lieberkühn, que contactan con la muscular de la mucosa. La submucosa y la capa circular interna de la muscular externa son fácilmente reconocibles (v. fig. 17.33, CC, LA, CL, MM, SM, ME). A aumento medio de las porciones inferiores de las criptas de Lieberkühn se observan células caliciformes, células absorbentes superficiales, células regeneradoras/células intermedias y células DNES. La lámina propia es rica en células linfoides, especialmente en células plasmáticas (v. fig. 17.34, E, P).

Apéndice

Una micrografía del apéndice a muy bajo aumento demuestra que su luz, ocupada a menudo por residuos, está tapizada de un epitelio cilíndrico simple que desciende hacia las criptas de Lieberkühn. La lámina propia está sumamente infiltrada de elementos linfoides, con numerosos folículos linfoides primarios y secundarios (con centros germinales). La submucosa tiene una cantidad escasa de adipocitos. La muscular externa, rodeada de serosa, tiene una capa de músculo liso circular interna y longitudinal externa (v. fig. 17.36, L, E, CL, LP, FL, CG, SM, A C, Se, CI, LE). Una micrografía a bajo aumento del apéndice muestra su luz, tapizada de un epitelio cilíndrico simple. Las criptas de Lieberkühn son escasas y la lámina propia y la submucosa están ocupadas por un folículo linfoide secundario grande cuya corona y el centro germinal están bien diferenciados. Gran parte del campo está densamente ocupado por células linfoides (v. fig. 17.37, L, CL, Co, CG).

Preguntas de revisión

1. Un paciente con síndrome de Barrett acude a consulta. El médico debe examinar su:

   a. esófago
   b. estómago
   c. intestino delgado
   d. colon
   e. recto

2. Un paciente con anemia perniciosa tiene un déficit de vitamina B_{12}. El motivo del déficit es la ausencia de factor intrínseco gástrico (GIF). La célula que secreta el GIG es la:

   a. célula de revestimiento superficial
   b. célula caliciforme
   c. célula principal
   d. célula parietal
   e. célula mucosa del cuello

3. Las úlceras se deben fundamentalmente al género:

   a. *Helicobacter*
   b. *Streptobacillus*
   c. *Staphylococcus*
   d. *Escherichia*
   e. *Campylobacter*

4. Un paciente anciano presenta febrícula, calambres abdominales numerosos e intensos y diarrea acuosa abundante. El médico cree que su cuadro es una colitis pseudomembranosa, una infección bacteriana causada por el género:

   a. *Clostridium*
   b. *Streptobacillus*
   c. *Staphylococcus*
   d. *Escherichia*
   e. *Campylobacter*

5. ¿Cuál de los síntomas siguientes no tendrá un paciente con apendicitis?

a. dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen
b. náuseas
c. vómitos
d. fiebre
e. linfocitopenia

6. Las células parietales del fondo gástrico:

a. fabrican moco visible
b. absorben vitamina B_{12}
c. necesitan colecistocinina para fabricar HCl
d. necesitan histamina para fabricar HCl
e. necesitan secretina para fabricar HCl

7. Las células de Paneth:

a. están presentes en las criptas de Lieberkühn del colon
b. son células presentadoras de antígenos
c. fabrican y liberan condroitina-sulfato
d. son células DNES (sistema neuroendocrino difuso)
e. fabrican y liberan lisozimas

8. Los ácidos grasos de cadena larga se:

a. reesterifican en las cisternas del RER
b. reabsorben por transporte activo en las células absorbentes superficiales
c. transportan a los capilares de las vellosidades
d. emulsionan en la luz del duodeno por la bilis
e. eliminan normalmente como parte de las heces

---

9. ¿Cuál de las células siguientes está presente en la mucosa del estómago y fabrica moco visible?

a. células de revestimiento superficiales
b. células mucosas del cuello
c. células parietales (células oxínticas)
d. células M
e. células principales





La punta de la flecha señala la unión de:

a. recto y ano
b. recto y colon
c. estómago y duodeno
d. estómago y esófago
e. esófago y faringe

Respuestas

1. A. Un paciente con síndrome de Barrett padece un cuadro premaligno que afecta a la porción inferior del esófago, cuyo epitelio escamoso estratificado ha sido sustituido por epitelio cúbico simple. El estómago, el intestino delgado, el colon y el recto no están afectados.
2. D. El factor intrínseco gástrico, fabricado por las células parietales del estómago, facilita la absorción de la vitamina B_{12} en el íleon. Las células de revestimiento superficiales, las células caliciformes y las células mucosas del cuello fabrican moco. Las células principales fabrican la enzima pepsinógeno.
3. A. Las úlceras suelen deberse a *Helicobacter pylori,* un microorganismo que vive en la capa mucosa del revestimiento gástrico. El género *Streptobacillus* causa la fiebre por mordedura de rata. El género *Staphylococcus* es responsable de problemas variados, como lesiones cutáneas, síndrome de shock tóxico, intoxicaciones alimentarias, pericarditis e infecciones de dispositivos protésicos. El género *Escherichia* es responsable de diarrea, infecciones nosocomiales e infecciones urinarias. El género *Campylobacter* es una causa de gastroenteritis.
4. A. La colitis pseudomembranosa, una enfermedad infamatoria del intestino, puede deberse a intoxicación por mercurio, isquemia intestinal o bronconeumonía. Sin embargo, lo más frecuente es que aparezca después de un tratamiento antibiótico prolongado que altere la flora intestinal, permitiendo que prolifere *Clostridium difficile* y cause la enfermedad. El género *Streptobacillus* provoca la fiebre por mordedura de rata. El género *Staphylococcus* es responsable de problemas variados, como lesiones cutáneas, síndrome de shock tóxico, intoxicaciones alimentarias, pericarditis e infecciones de dispositivos protésicos. El género *Escherichia* es responsable de diarrea, infecciones nosocomiales e infecciones urinarias. El género *Campylobacter* es una causa de gastroenteritis.
5. E. Los pacientes con apendicitis suelen tener una elevación del recuento de leucocitos, no linfocitopenia. El dolor se localiza en el cuadrante inferior derecho abdominal y las náuseas, los vómitos y la febrícula, menor de 38,8 °C, suelen ser signos habituales de la apendicitis.
6. D. Las células parietales (células oxínticas) del fondo gástrico necesitan histamina, gastrina y acetilcolina para fabricar ácido clorhídrico. El moco visible es fabricado por las células de revestimiento superficiales. La vitamina B_{12} se absorbe en las células absorbentes superficiales en el íleon. La colecistocinina es necesaria para la liberación de enzimas pancreáticas y para la contracción de la vesícula biliar. La secretina es necesaria para la liberación de un medio rico en bicarbonato por parte de las células centroacinares del páncreas exocrino.
7. E. Las células de Paneth se localizan en la base de las criptas de Lieberkühn del intestino delgado y poseen gránulos eosinófilos grandes en su citoplasma. Estos gránulos contienen una sustancia antibacteriana conocida como *lisozima*. Las células de Paneth no presentan antígenos y no fabrican condroitina-sulfato. No son miembros de las células DNES.
8. D. Los ácidos grasos de cadena larga se emulsionan en la luz del duodeno por la bilis. Los ácidos grasos y el glicerol se reesterifican en el retículo endoplasmático liso, no en el rugoso. Como son lípidos, pueden pasar a través de la membrana celular sin necesidad de una proteína transportadora o de gasto energético. Se empaquetan en las células absorbentes superficiales en lipoproteínas que forman quilomicrones y se liberan a la lámina propia de la vellosidad para entrar en los quilíferos. No se eliminan como parte de las heces, aunque las deposiciones contienen un 5% de grasa.
9. A. El moco visible es fabricado por las células de revestimiento superficiales del estómago, mientras que el moco soluble es fabricado por las células mucosas del cuello. Las células parietales fabrican HCl y factor intrínseco gástrico. Las células M son células transportadoras de antígenos que llevan los antígenos desde la luz del intestino y los transportan a la lámina propia, a la interfase del epitelio con los folículos linfoides. Las células principales sintetizan y liberan pepsinógeno.
10. D. La punta de la flecha señala la unión del esófago y el estómago (unión gastroesofágica). El recto y el ano tienen una unión epitelial similar, pero el recto muestra las criptas de Lieberkühn. El recto y el colon muestran un epitelio cilíndrico simple. El estómago y el duodeno muestran vellosidades en el duodeno. Tanto el esófago como la laringe muestran epitelios escamosos estratificados.

18: Aparato digestivo: glándulas

Las glándulas salivales mayores asociadas a la cavidad oral, el páncreas y el hígado se consideran **glándulas extramurales** del aparato digestivo. Cada una de estas glándulas desempeña numerosas funciones relacionadas con la digestión; liberan sus productos de secreción en la luz del tubo digestivo a través de un sistema de conductos.

Glándulas salivales mayores

Hay tres pares de glándulas salivales mayores: la parótida, la sublingual y la submandibular.

Las parejas de glándulas salivales mayores parótida, sublingual y submandibular, son **glándulas tubuloacinares (compuestas)** ramificadas cuya cápsula de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular proporciona tabiques de tejido conjuntivo que subdividen las glándulas en lóbulos y lobulillos. Los componentes vasculares y nerviosos de las glándulas llegan a las unidades secretoras a través de sus elementos de tejido conjuntivo. Los acinos individuales también están revestidos por elementos de tejido conjuntivo finos. Cada glándula salival mayor tiene una parte secretora y una parte de conductos (fig. 18.1), donde la porción secretora fabrica y libera saliva, conocida como **saliva primaria,** hacia un sistema de conductos cuyas células son impermeables al agua. Las células de los conductos estriados emplean transportes activos y pasivos para eliminar iones de sodio y cloro de la saliva primaria y añadir iones bicarbonato y potasio. De hecho, la saliva primaria isotónica pierde electrólitos, transformándose en hipotónica. Esta saliva más diluida se conoce como **saliva secundaria** y es transportada hacia la cavidad bucal. El ritmo del flujo de la saliva está relacionado indirectamente con su tonicidad; cuanto más rápido fluya la saliva a lo largo del conducto estriado, menos tiempo tendrán las células ductales para modificar la composición de la saliva y más cerca estará la tonicidad de la saliva secundaria y la primaria. La única excepción a esto es la concentración de ión bicarbonato, cuya secreción es estimulada en coordinación con la estimulación de la secreción de saliva primaria.

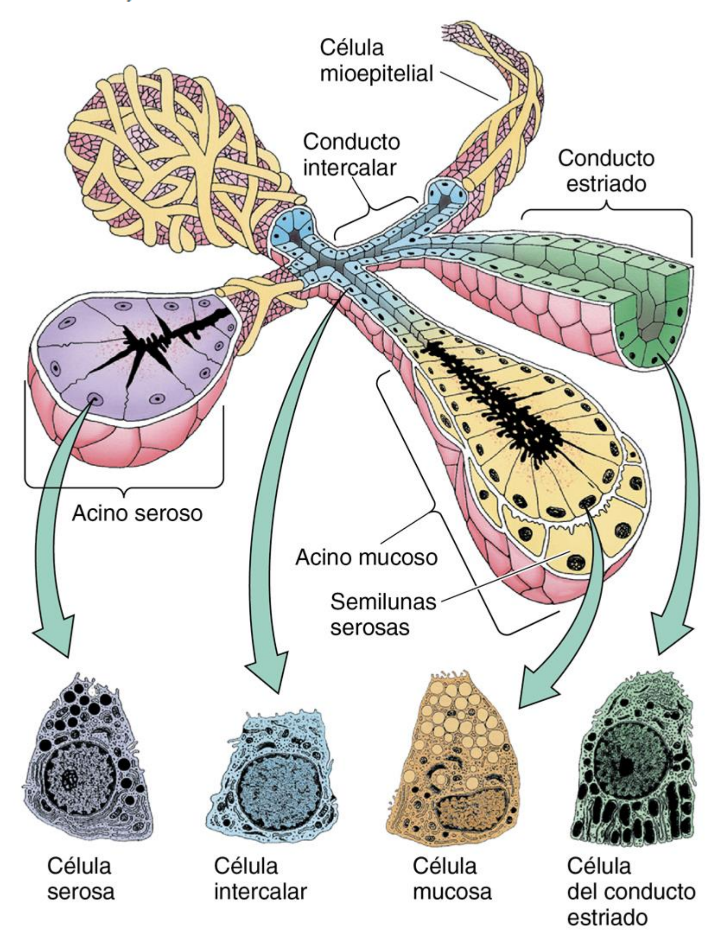


FIG. 18.1 Diagrama esquemático de los acinos, los conductos y los tipos de células de las glándulas salivales.

Partes secretoras

La porción secretora de las glándulas salivales está formada por células secretoras serosas y/o mucosas organizadas en acinos o túbulos recubiertos por células mioepiteliales.

Las **partes secretoras,** organizadas en túbulos y acinos, se componen de células serosas, células mucosas y células mioepiteliales.

Células serosas

Las **células serosas** (fig. 18.2) se asemejan a pirámides truncadas y tienen un solo núcleo redondo en posición basal, un retículo endoplasmático rugoso (RER) y un aparato de Golgi bien desarrollados y numerosas mitocondrias basales. Estas células poseen abundantes gránulos de secreción situados apicalmente ricos en **amilasa salival (ptialina),** una enzima que inicia la digestión de los hidratos de carbono complejos en azúcares, que secretan junto con el **componente secretor** (de la molécula de inmunoglobulina A [IgA] secretora), **lactoferrina, lisozima** y **tiocianato** (las tres últimas controlan las concentraciones microbianas de la cavidad bucal). El plasmalema lateral, basal a las uniones estrechas, forma numerosas prolongaciones interdigitadas y establece uniones estrechas con las de las células vecinas.

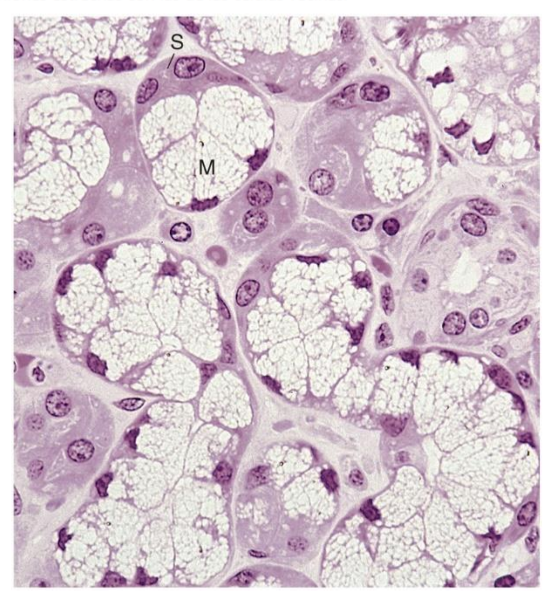


FIG. 18.2 Micrografía de la glándula sublingual de un mono que muestra los acinos mucosos (M) con semilunas serosas (S). Obsérvese que las semilunas serosas pueden ser artefactos de fijación (×540).

La cara basal de las células serosas posee **moléculas del receptor del dímero de IgA** que se unen a los dímeros de IgA fabricados por las células plasmáticas situadas en el tejido conjuntivo. El **complejo dímero de IgA-molécula del receptor del dímero de IgA** se internaliza en la célula serosa y se transfiere a los endosomas tempranos, donde una parte de la molécula del receptor se escinde. El resto, conocido como ***componente secretor,*** permanece unido al dímero de IgA, lo que se conoce como ***IgA secretora (IgAs).*** La IgAs se secreta en la saliva, donde el componente secretor la protege de la digestión enzimática y la inmunoglobulina sigue teniendo la capacidad de combatir los antígenos.

Células mucosas

Las **células mucosas** tienen una forma parecida a la de las células serosas. Sus núcleos también se localizan en posición basal, pero son planos en vez de redondos (v. fig. 18.2). La población de orgánulos de estas células se diferencia de la de las células serosas en que tienen menos mitocondrias, un RER menos extenso y un aparato de Golgi considerablemente mayor, lo que indica que su producto de secreción contiene más hidratos de carbono (fig. 18.3). La región apical del citoplasma está ocupada por abundantes gránulos secretores que contienen **mucinógeno,** que, cuando se libera en los conductos de la glándula, se hidrata y se conoce como ***mucina,*** una sustancia pegajosa y viscosa. Cuando la mucina entra en contacto con las sustancias presentes en la cavidad oral y se mezcla con ellas, se convierte en ***moco.*** Los canalículos intercelulares y las prolongaciones de las membranas plasmáticas basales son mucho menos extensos que los de las células serosas.

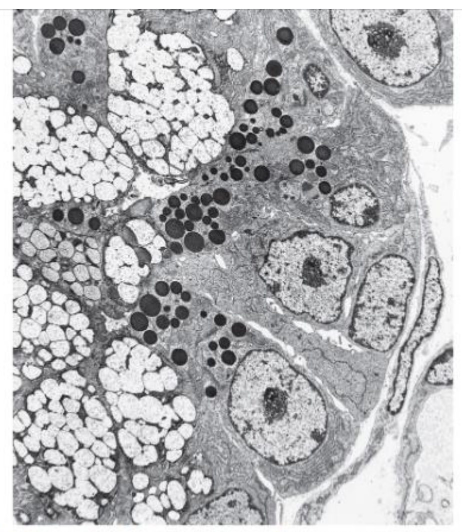


FIG. 18.3 Micrografía electrónica de la glándula sublingual de una rata que muestra gránulos serosos y mucosos en el citoplasma de sus células acinares. Obsérvese que los núcleos de las células serosas son redondos, mientras que los de las células mucosas son planos. Véase también que los productos de secreción serosos están presentes como estructuras redondeadas, densas y oscuras, y los productos de secreción mucosos están disueltos en su mayoría, parecen esponjosos y son de color claro (×5.400). (Tomado de Redman RS, Ball WD. Cytodifferentiation of secretory cells in the sublingual glands of the prenatal rat: a histological, histochemical, and ultrastructural study. *Am J Anat.* 1978;153:367-390. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Células mioepiteliales

Las **células mioepiteliales (células en cesta)** comparten la lámina basal de las células acinares. Tienen un cuerpo celular y varias prolongaciones largas que envuelven los acinos secretores y los conductos intercalares (v. fig. 18.1). El cuerpo celular alberga una pequeña dotación de orgánulos, además del núcleo, y forma uniones hemidesmosómicas con la lámina basal. Las prolongaciones citoplásmicas, que contactan a través de desmosomas con las células acinares y del conducto, son ricas en actina y miosina; en las micrografías electrónicas estas prolongaciones parecen células musculares lisas. Cuando las prolongaciones de las células mioepiteliales se contraen, comprimen el acino y facilitan la liberación del producto de secreción en el conducto de la glándula.

Partes del conducto

Los conductos de las glándulas salivales mayores están muy ramificados y van desde los conductos intercalares muy pequeños hasta los conductos principales (terminales) muy grandes.

Los conductos de las glándulas salivales mayores son estructuras muy ramificadas. Las ramas más pequeñas del sistema de conductos son los **conductos intercalares,** que están unidos a los acinos (y a los túbulos) secretores, se componen de una sola capa de células cúbicas bajas y poseen algunas células mioepiteliales. Varios conductos intercalares se fusionan entre sí para formar los **conductos estriados,** compuestos por una sola capa de células cúbicas o cilíndricas bajas (v. fig. 18.1). Las invaginaciones acentuadas de las membranas celulares basolaterales dividen la cara basal del citoplasma en compartimentos longitudinales que están ocupados por mitocondrias alargadas.

Los conductos estriados confluyen y forman los **conductos intralobulillares** de mayor calibre, que están rodeados por elementos más abundantes de tejido conjuntivo. Los conductos que se originan de los lóbulos se unen para formar los **conductos interlobulillares,** que, a su vez, forman los **conductos intralobulares** e **interlobulares.** El **conducto terminal (principal)** de la glándula secreta la saliva en la cavidad oral.

Sialona

Según algunos autores, los acinos, el conducto intercalar y el conducto estriado juntos constituyen la **sialona** (o salivón), la unidad funcional de la glándula salival.

Histofisiología de las glándulas salivales

Las células secretoras de los acinos producen la saliva primaria, que se modifica en los conductos estriados para formar la saliva secundaria.

Las glándulas salivales mayores producen de 700 a 1.100 ml de saliva al día. Las glándulas salivales menores se encuentran en la mucosa y la submucosa de la cavidad oral, pero contribuyen solo con 3 a 5 ml de la producción total diaria de saliva. Para intentar conseguir esta gran producción de saliva, las glándulas salivales mayores tienen un aporte vascular extraordinariamente abundante. De hecho, se ha estimado que la tasa basal del flujo sanguíneo de estas glándulas es 20 veces superior al flujo sanguíneo del músculo esquelético. Durante la secreción máxima, el flujo sanguíneo se incrementa de forma paralela.

La **saliva** tiene numerosas funciones, como la lubricación y la limpieza de la cavidad oral, tiene actividad antibacteriana, participa en la percepción del sabor al disolver los alimentos, realiza la digestión inicial a través de la acción de la amilasa (ptialina) y la lipasa salivales, ayuda a la deglución humedeciendo los alimentos y permitiendo la formación del bolo, y participa en los procesos de coagulación y cicatrización de las heridas debido a los factores de la coagulación y el factor de crecimiento epidérmico presentes en la saliva.

Las células acinares y las células del conducto también sintetizan el componente secretor necesario para transferir IgA del tejido conjuntivo a la luz de los acinos secretores o al conducto. La **IgA secretora** forma complejos con los antígenos en la saliva, reduciendo los efectos nocivos. La saliva también contiene lactoferrina, lisozima e iones tiocianato. La **lactoferrina** se une al hierro, un elemento esencial para el metabolismo bacteriano; la **lisozima** descompone la pared bacteriana, lo que permite la entrada de **iones tiocianato,** un bactericida, en la bacteria.

Las células de los conductos estriados de las glándulas salivales secretan la enzima **calicreína** en el tejido conjuntivo. La calicreína entra en el torrente sanguíneo, donde convierte los cininógenos, una familia de proteínas plasmáticas, en **bradicinina,** un vasodilatador que dilata los vasos sanguíneos y aumenta el flujo sanguíneo en la zona.

Función de la inervación autónoma en la secreción salival

Las glándulas salivales mayores no secretan continuamente. La actividad secretora se estimula a través de la **inervación simpática** y **parasimpática.** La inervación puede ser intraepitelial (es decir, formación de un contacto sináptico entre el terminal sináptico y la célula acinar) o subepitelial. En la inervación subepitelial, el terminal sináptico de los axones no hace contacto sináptico con las células acinares. En su lugar, liberan acetilcolina en el entorno de la célula secretora, a una distancia de unos 100 a 200 nm de su plasmalema basal. La célula activada de esta forma estimula las células vecinas a través de **uniones comunicantes *(gap junctions)*** para que se libere su producto de secreción seroso en la luz de los acinos.

La **inervación parasimpática** es el principal estimulante de la salivación y responsable de la formación de la saliva serosa. La acetilcolina, liberada por las fibras nerviosas parasimpáticas posganglionares, se une a los receptores colinérgicos muscarínicos, por lo que se libera inositol trifosfato, promoviendo la liberación de iones calcio, un segundo mensajero, en el citosol, que facilita la secreción de saliva serosa de las células acinares.

Al principio, la **inervación simpática** reduce el flujo sanguíneo a los salivones, pero esta disminución se invierte en poco tiempo. La noradrenalina, liberada por las fibras simpáticas posganglionares, se une al receptor adrenérgico β, lo que da lugar a la formación de **monofosfato de adenosina cíclico (AMPc, AMP cíclico).** Este segundo mensajero activa una cascada de cinasas que da lugar a la secreción de los componentes mucosos y enzimáticos de la saliva por las células acinares. El elemento mucoso es responsable de la adhesión de las partículas de alimentos entre sí en el bolo y de la creación de una superficie viscosa que facilita la deglución.

La secreción de saliva aumenta por el sabor y el olor de los alimentos, y por el proceso de masticación. Los inhibidores de la salivación comprenden la fatiga, el miedo y la deshidratación; además, el flujo de saliva disminuye mucho durante el sueño.

Propiedades de las glándulas salivales individuales

Glándula parótida

Aunque físicamente son las más grandes de las glándulas salivales, las dos glándulas parótidas producen solo alrededor del 30% de la cantidad total de saliva; la saliva que producen es serosa.

Las dos **glándulas parótidas,** las más grandes de las glándulas salivales, pesan alrededor de 20 a 30 g cada una, pero solo producen aproximadamente el 30% de la cantidad total de saliva. Aunque se dice que producen una **secreción serosa** pura (fig. 18.4 y 18.5), el producto de secreción tiene una pequeña cantidad de componente mucoso. Las micrografías electrónicas de las regiones apicales de las células serosas muestran numerosos gránulos secretores llenos de un producto electrodenso que tiene un centro aún más electrodenso de composición desconocida.

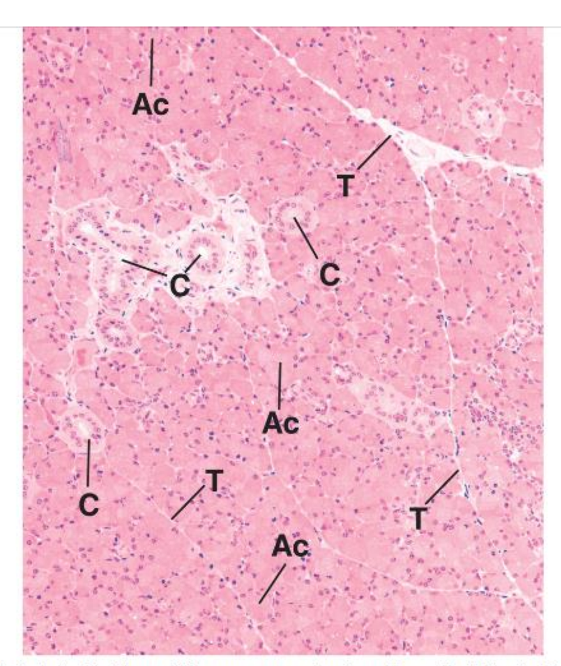


FIG. 18.4 Micrografía a bajo aumento del lóbulo de la glándula parótida que muestra cómo los tabiques (T) dividen la glándula en lobulillos. Obsérvese que los acinos (Ac) están compuestos de células serosas con núcleos redondos. Los numerosos conductos (C) liberan la saliva a la cavidad bucal (×132).

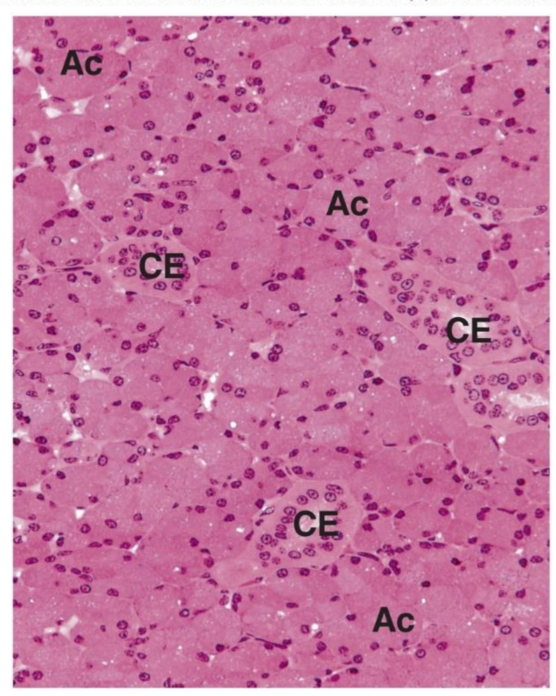


FIG. 18.5 Esta es una imagen a aumento medio de un lobulillo de la glándula parótida que muestra que las células de los acinos (Ac) poseen núcleos redondos localizados basalmente. Los conductos estriados (CE) se caracterizan por núcleos redondos situados cerca de las células que componen el conducto y por una cantidad escasa de tejido conjuntivo rodeándolos (×270).

La saliva producida por la glándula parótida tiene concentraciones elevadas de la enzima **amilasa salival (ptialina),** responsable de la digestión de la mayor parte del almidón de los alimentos, e IgA secretora, que inactiva antígenos en la cavidad oral.

La cápsula de tejido conjuntivo de la glándula parótida está bien desarrollada y forma numerosos tabiques, que subdividen la glándula en lóbulos y lobulillos. Hacia la quinta década de la vida, la glándula es invadida por tejido adiposo, que se extiende desde el tejido conjuntivo en el parénquima glandular.

Glándula sublingual

Las dos glándulas sublinguales son muy pequeñas, están formadas principalmente por acinos mucosos con semilunas serosas, y producen una saliva mixta.

Las **glándulas sublinguales,** las más pequeñas de las tres glándulas salivales mayores, tienen forma de almendra y pesan solo de 2 a 3 g cada una, y entre las dos producen solo un 5% de la cantidad total de saliva. Cada glándula está formada por unidades secretoras tubulares mucosas, muchas de las cuales están cubiertas por un pequeño grupo de células serosas, conocidas como ***semilunas serosas*** (figs. 18.2, 18.6 y 18.7). Aunque con la microscopia óptica habitual puede observarse la presencia de semilunas serosas, en el tejido ultracongelado están ausentes, lo que indica que pueden ser artefactos de fijación y ser solo pequeños grupos de células serosas que liberan su secreción en una luz en común con las

unidades secretoras tubulares mucosas. Con la fijación normal a temperatura ambiente, el mucinógeno de las células mucosas se hincha y dilata las células que lo contienen hasta el punto de que comprimen la mayoría de las células serosas, alejándolas de la luz de los acinos, por lo que las células serosas forman un tapón entre las células mucosas inflamadas y la membrana basal. Si el tejido se ultracongela, el mucinógeno no se hincha y las células serosas se mantienen en su posición normal, adyacentes a las células mucosas. Se ha demostrado que estas células serosas secretan lisozima. La glándula sublingual produce una saliva mixta, aunque principalmente mucosa. Los canalículos intercelulares están bien desarrollados entre las células mucosas de las unidades secretoras. Las micrografías electrónicas de las células de las semilunas serosas muestran acumulaciones apicales de vesículas secretoras. Sin embargo, a diferencia de las células de las glándulas parótidas y submandibulares, estas vesículas no tienen un núcleo electrodenso (v. fig. 18.3).

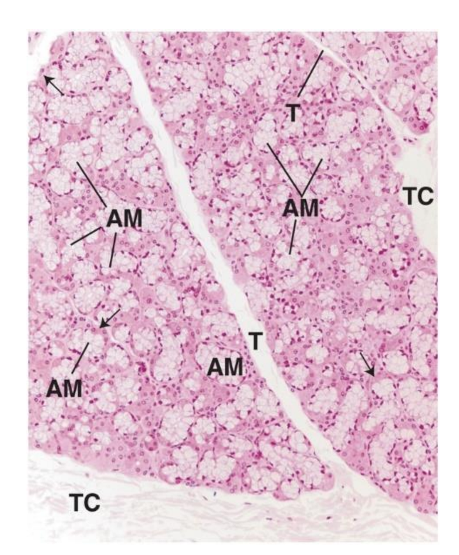


FIG. 18.6 Micrografía a bajo aumento de la glándula sublingual que muestra tejido conjuntivo (TC) organizado en tabiques (T) de diversos grosores que dividen la glándula en lóbulos y lobulillos. Obsérvese la preponderancia de acinos mucosos (AM) con sus semilunas serosas *(flechas)* (×132).

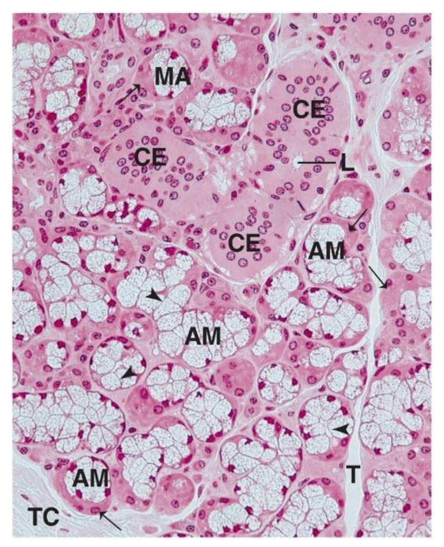


FIG. 18.7 Micrografía a aumento medio de una glándula sublingual que muestra cortes de uno de los conductos estriados (CE) con una luz central (L). Obsérvese que los núcleos están situados más o menos centralmente dentro de las células que componen el conducto. Los acinos mucosos (AM) están compuestos de varias células cuyas membranas celulares están señaladas por *puntas de flecha* y están llenos de vesículas de secreción cuyo contenido se ha extraído durante la preparación de la muestra. Obsérvese que los núcleos de las células productoras de mucinógeno están localizadas basalmente y presentan una morfología aplanada. Las semilunas serosas *(flechas)* están compuestas de células serosas con núcleos redondos localizados centralmente. Los tabiques (T) de tejido conjuntivo (TC) dividen la glándula en lóbulos y lobulillos (×270).

La glándula sublingual tiene una delgada cápsula de tejido conjuntivo y su sistema de conductos no forma un conducto terminal. Varios conductos se abren en el suelo de la boca y en el conducto de la glándula submandibular. Debido a la organización de los conductos, algunos autores consideran que la glándula sublingual está formada por varias subunidades glandulares más pequeñas.

Glándula submandibular

El par de glándulas submandibulares produce el 60% de la cantidad total de saliva; aunque fabrican una saliva mixta, es principalmente serosa.

Las dos **glándulas submandibulares,** aunque solo pesan de 12 a 15 g cada una, producen aproximadamente el 60% de la cantidad total de saliva. Alrededor del 90% de los acinos producen saliva serosa, mientras que el resto fabrican saliva mucosa. Las micrografías electrónicas de las caras apicales de las células serosas muestran productos de secreción electrodensos, con un núcleo más denso, dentro de gránulos secretores unidos a la membrana. El número de semilunas serosas es limitado. Los conductos estriados de la glándula submandibular son mucho más largos que los de las glándulas parótida o sublingual, por lo que en los cortes histológicos de esta glándula aparecen muchas secciones transversales de estos conductos, un rasgo característico de la glándula submandibular (figs. 18.8 a 18.10).

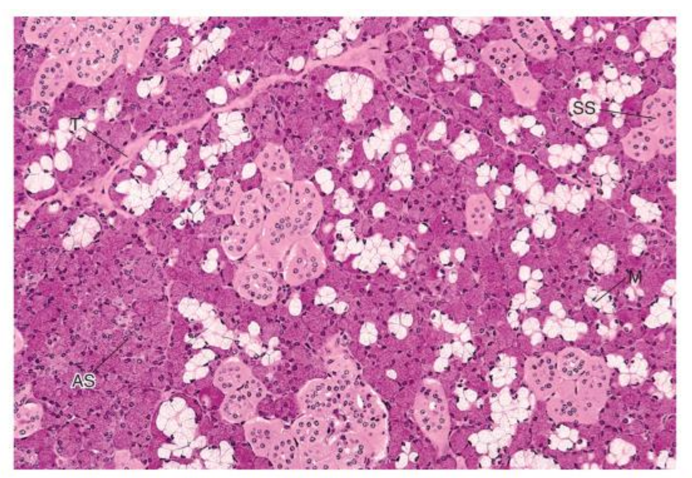


FIG. 18.8 La glándula submandibular se caracteriza por los numerosos perfiles transversales de los conductos estriados. Obsérvese que los conductos aparecen de color rosa pálido, y muchos muestran una luz muy pequeña pero clara. El producto de secreción mucoso tiene aspecto espumoso. *AS,* acino seroso; *M,* célula mucosa del acino; *SS,* semiluna serosa; *T,* tabique (×132).

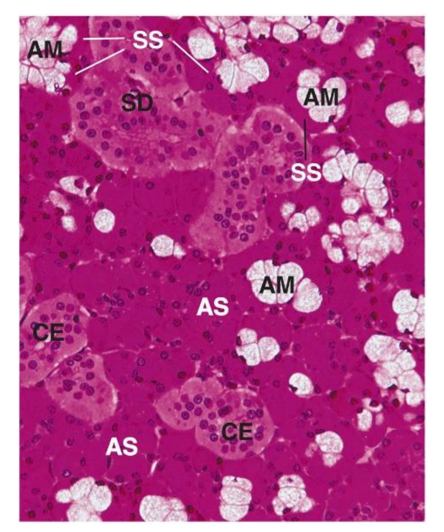


FIG. 18.9 La glándula submandibular produce fundamentalmente saliva serosa. En consecuencia, la mayor parte de sus acinos son serosos (AS), con algunos túbulos mucosos (AM) cubiertos de semilunas serosas (SS). Uno de los rasgos más característicos de la glándula submandibular es la presencia de un gran número de secciones de conductos estriados (CE) (×270).

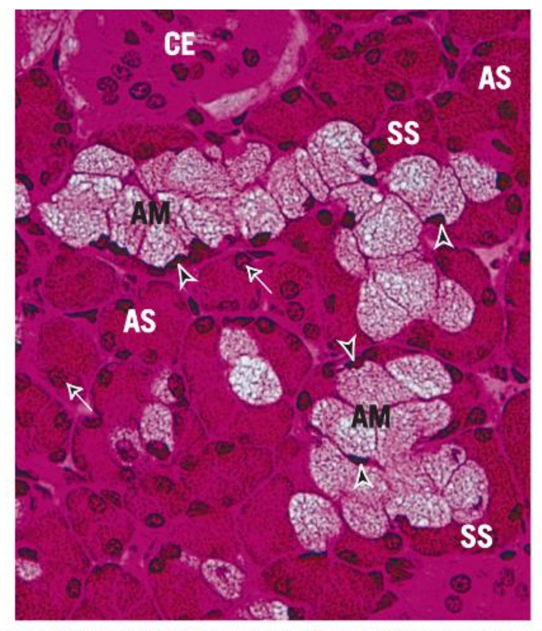


FIG. 18.10 Micrografía a gran aumento de la glándula submandibular que muestra los núcleos aplanados de las células mucosas *(puntas de flecha)* en contraste con los núcleos redondos de las células serosas *(flechas).* Obsérvense los numerosos acinos serosos (AS), así como las semilunas serosas (SS) cubriendo a los acinos mucosos (AM) (×270). *CE,* conducto estriado.

La cápsula de tejido conjuntivo de la glándula submandibular es amplia y forma abundantes tabiques, que subdividen la glándula en lóbulos y lobulillos. La infiltración grasa de los elementos de tejido conjuntivo en el parénquima es evidente hacia la mitad de la vida.

Correlaciones clínicas

1. El **adenoma pleomorfo benigno,** un tumor no canceroso de la glándula salival, generalmente afecta a las glándulas parótida y submandibular. La extirpación quirúrgica de la glándula parótida debe realizarse con cuidado debido a la presencia del plexo del nervio facial dentro de la sustancia de la glándula. Puesto que el nervio facial aporta la inervación motora a los músculos de la expresión facial, la lesión de sus ramas durante la parotidectomía puede causar parálisis temporal o incluso permanente de los músculos inervados por las fibras dañadas.
2. La glándula parótida (y en ocasiones otras glándulas salivales mayores) también se ve afectada por infecciones víricas que causan **parotiditis (comúnmente paperas),** una enfermedad dolorosa en los niños que puede producir esterilidad cuando afecta a los adultos.
3. Se considera que alrededor del 25% de los cánceres relacionados con la glándula parótida son **carcinomas de células acinares,** un tumor maligno de crecimiento lento que puede reaparecer después de la extirpación quirúrgica. En ocasiones, el carcinoma produce metástasis en otros órganos.

Páncreas

El páncreas es tanto una glándula exocrina que produce jugos digestivos como una glándula endocrina que produce hormonas.

El **páncreas,** de aproximadamente 25 cm de largo, 5 cm de ancho y 1 a 2 cm de grosor, con un peso aproximado de 150 g, se sitúa en la pared posterior del cuerpo, debajo del peritoneo. Tiene cuatro regiones: proceso unciforme, cabeza, cuerpo y cola. Su cápsula de tejido conjuntivo muy fina forma tabiques que subdividen la glándula en lóbulos y que conducen la irrigación vascular y la inervación, así como su sistema de conductos. El páncreas produce secreciones endocrinas y exocrinas. Los componentes endocrinos, conocidos como **islotes de Langerhans,** se encuentran dispersos entre los **acinos secretores exocrinos** (figs. 18.11 y 18.12).

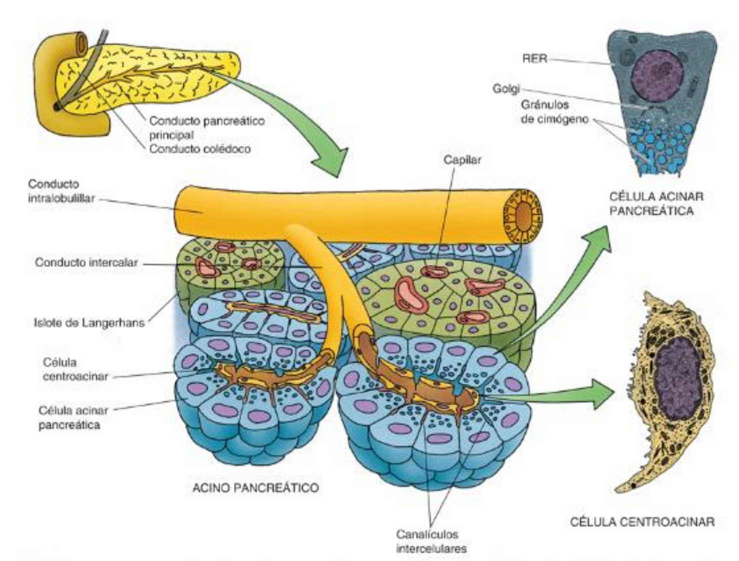


FIG. 18.11 Diagrama esquemático del páncreas que muestra los acinos secretores, sus tipos de células y los islotes de Langerhans endocrinos. *RER,* retículo endoplasmático rugoso.

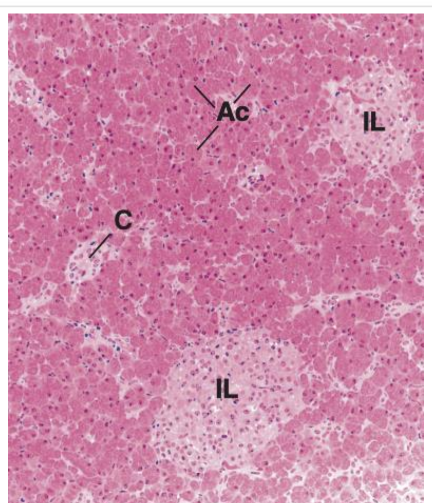


FIG. 18.12 Micrografía a bajo aumento que muestra la porción exocrina del páncreas, los acinos secretores (Ac), parte del sistema de conductos (C), la porción endocrina y los islotes de Langerhans (IL) (×132).

Páncreas exocrino

El páncreas exocrino es una glándula tubuloacinar compuesta que produce diariamente alrededor de 1.200 ml de un líquido rico en bicarbonato que contiene proenzimas digestivas. De 40 a 50 células acinares forman un **acino** con forma redonda y ovalada cuya luz está ocupada por tres o cuatro **células centroacinares,** el inicio del sistema de conductos del páncreas. La presencia de células centroacinares en el centro del acino es una característica distintiva de la porción exocrina de esta glándula.

Partes secretora y del conducto

*Las células acinares del páncreas tienen receptores para la hormona **colecistocinina (CCK)** y el neurotransmisor **acetilcolina,** mientras que las células centroacinares y los conductos intercalares tienen receptores para la secretina y la acetilcolina.*

Cada **célula acinar** tiene forma de pirámide truncada con su base situada en la lámina basal que separa las células acinares del compartimento de tejido conjuntivo. El núcleo redondo de la célula se localiza basalmente y está rodeado de citoplasma basófilo. El ápice de la célula, frente la luz de los acinos, está lleno de **gránulos de secreción (gránulos de cimógeno),** cuyo número disminuye después de haber comido (figs. 18.13 y 18.14).

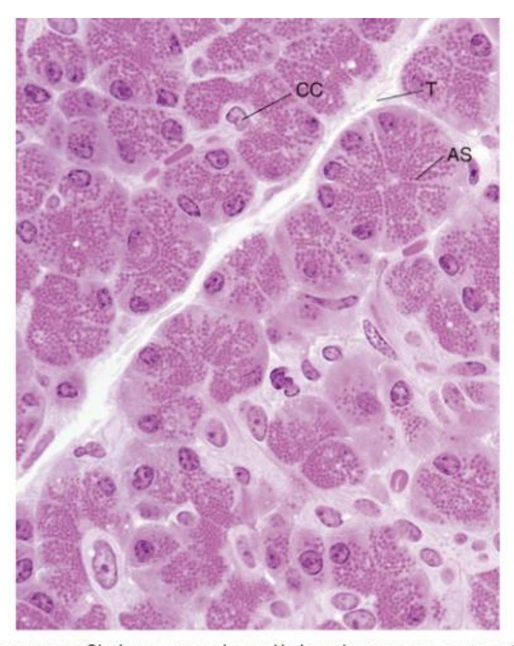


FIG. 18.13 Micrografía del páncreas exocrino de un mono. Obsérvese que en la sección los acinos aparecen como estructuras redondas y gran parte de las células acinares tienen muchos gránulos de secreción, conocidos como *gránulos de cimógeno. AS,* acino seroso; *CC,* célula centroacinar; *T,* tabique (×540).

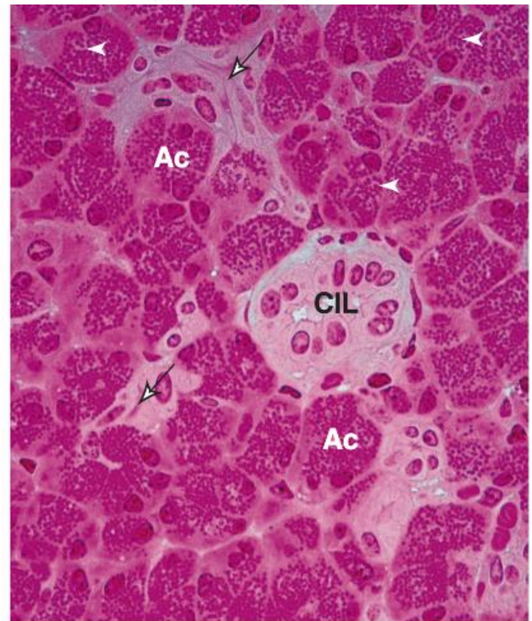


FIG. 18.14 A gran aumento pueden observarse en ocasiones los conductos intercalares *(flechas)* que liberan su contenido en los conductos interlobulillares (CIL). Véase que las células de los acinos (Ac) están repletas de gránulos de secreción *(puntas de flecha)* (×540).

Las micrografías electrónicas de las células acinares muestran un abundante RER situado basalmente, una gran cantidad de polisomas y numerosas mitocondrias con gránulos en la matriz. El aparato de Golgi está bien desarrollado, pero su tamaño es variable, siendo menor cuando los gránulos de cimógeno son numerosos y más grande cuando los gránulos han liberado su contenido. Los gránulos de cimógeno pueden liberar su contenido de forma individual, o varias vesículas secretoras apicales pueden fusionarse entre sí, formando un canal hacia la luz de los acinos desde el citoplasma apical.

Las membranas plasmáticas basales de las células acinares tienen receptores para la hormona **CCK,** secretada por las células del sistema neuroendocrino difuso (DNES, *diffuse neuroendocrine system*) del intestino delgado, y para el neurotransmisor **acetilcolina,** secretado por las fibras nerviosas parasimpáticas posganglionares.

El **sistema de conductos** del páncreas comienza en el centro del acino con la terminación de los **conductos intercalares,** compuestos de pálidas **células centroacinares** cúbicas bajas (v. figs. 18.11 y 18.13). Las células centroacinares y los conductos intercalares tienen receptores en su plasmalema basal para la hormona **secretina,** liberada por las células DNES del intestino delgado, y para la **acetilcolina,** liberada por las fibras parasimpáticas posganglionares. Los conductos intercalares se unen entre sí para formar **conductos intralobulillares** más grandes, y varios de estos convergen para formar **conductos interlobulillares.** Estos conductos están rodeados por una considerable cantidad de tejido conjuntivo y liberan su contenido en el **conducto pancreático principal,** que se une al **conducto colédoco** antes de abrirse en el duodeno en la **papila de Vater.**

Histofisiología del páncreas exocrino

Las células acinares fabrican y liberan enzimas digestivas, mientras que las células centroacinares y las células de los conductos intercalares liberan una solución tampón rica en bicarbonato.

Las células acinares del páncreas exocrino fabrican, almacenan y liberan una gran cantidad de enzimas: amilasa pancreática; lipasa pancreática; colesterol esterasa pancreática; ribonucleasa (ARNasa); desoxirribonucleasa (ADNasa); elastasa, y las proenzimas tripsinógeno, quimotripsinógeno y procarboxipolipeptidasa (tabla 18.1). Las células también fabrican **inhibidor de tripsina,** una proteína que protege la célula de la activación intracelular accidental de la tripsina, así como de su activación en el conducto pancreático.

Tabla 18.1

Enzimas digestivas y proenzimas secretadas por el páncreas exocrino

Enzima/Proenzima	Función
ENZIMAS	
Amilasa pancreática	Degrada almidones, hidratos de carbono (aunque no puede hidrolizar la celulosa ni la quitina) y el glucógeno en disacáridos
Lipasa pancreática	Degrada las grasas en ácidos grasos y monoglicéridos
Esterasa de colesterol pancreática	Degrada los ésteres de colesterol en colesterol y ácidos grasos
ADNasa y RNasa	Degrada el ADN y el ARN, respectivamente
Elastasa	Degrada el componente principal de las fibras elásticas, es decir, la elastina
PROENZIMAS	
Tripsinógeno	Se convierte en tripsina: degrada las proteínas en péptidos cortos
Quimotripsinógeno	Se convierte en quimotripsina: degrada las proteínas en péptidos cortos
Procarboxipolipeptidasa	Se convierte en carboxipolipeptidasa: degrada los péptidos pequeños para formar dipéptidos y aminoácidos

Las enzimas pancreáticas se liberan por la acción de la hormona **CCK** sintetizada por las células DNES del intestino delgado (especialmente del duodeno) y la **acetilcolina** liberada por las fibras nerviosas parasimpáticas posganglionares. Tanto la CCK como la acetilcolina tienen que unirse a sus respectivos receptores localizados en el plasmalema basal de las células acinares pancreáticas antes de que las enzimas y las proenzimas puedan liberarse de las células acinares.

Las células centroacinares y los conductos intercalares fabrican un líquido alcalino rico en bicarbonato, seroso, que neutraliza y tampona el quimo ácido que entra en el duodeno desde el píloro del estómago. Este líquido tiene pocas enzimas y se libera por la hormona **secretina** producida por células enteroendocrinas del intestino delgado, y la **acetilcolina** liberada por las fibras nerviosas parasimpáticas posganglionares. Tanto la secretina como la acetilcolina tienen que unirse a sus respectivos receptores localizados en el plasmalema basal de las células de los conductos antes de que el líquido rico en bicarbonato pueda ser liberado de las células de los conductos. Por tanto, las secreciones ricas en enzimas y pobres en enzimas se regulan de forma independiente, y las dos pueden liberarse en diferentes momentos o simultáneamente.

Se cree que el mecanismo de la secreción de bicarbonato sódico es facilitado por la enzima **anhidrasa carbónica,** que cataliza la formación de ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de agua (H_2O) y dióxido de carbono (CO_2). En el medio acuoso del citosol, el H_2CO_3 se disocia para formar H^+ y HCO_3^-; este último se transporta *activamente* a la luz del conducto, y el ion hidrógeno (H^+) se transporta *activamente* al tejido conjuntivo intercambiándose por iones sodio (Na^+). El Na^+ entra de forma pasiva en la luz, donde se une al HCO_3^- para formar bicarbonato sódico. El movimiento de los iones de sodio y bicarbonato desde la célula a la luz del conducto establece un gradiente osmótico que es seguido *(pasivamente)* por el movimiento del agua desde el tejido conjuntivo hacia la célula del conducto y después hacia la luz del conducto. Esto crea una solución tamponadora de bicarbonato sódico que es transportada por el conducto pancreático hacia el duodeno para tamponar el quimo sumamente ácido que entra al duodeno desde el píloro gástrico.

Correlaciones clínicas

En ocasiones, las enzimas digestivas pancreáticas se vuelven activas en el citoplasma de las células acinares, lo que produce **pancreatitis aguda,** que suele ser mortal. Los cambios histológicos implican reacción inflamatoria, necrosis de los vasos sanguíneos, proteólisis del parénquima pancreático y destrucción enzimática de las células adiposas no solo dentro del páncreas, sino también en la región circundante de la cavidad abdominal.

El **cáncer de páncreas** es la quinta causa principal de mortalidad entre todos los cánceres, y en EE. UU. mueren unas 25.000 personas al año debido a esta enfermedad. Menos del 50% de los pacientes sobreviven más de 1 año, y menos del 5% sobreviven 5 años. Afecta más a los hombres que a las mujeres, y los fumadores tienen un riesgo un 70% mayor de desarrollar cáncer de páncreas que los no fumadores.

Páncreas endocrino

El páncreas endocrino está formado por agregados esféricos de células, conocidos como islotes de Langerhans, que se encuentran dispersos entre los acinos.

Los **islotes de Langerhans** son conglomerados esféricos muy vascularizados de aproximadamente 3.000 células. Hay alrededor de 1 a 2 millones de islotes distribuidos por todo el páncreas humano, que constituyen el páncreas endocrino. En la cola hay un número algo mayor de islotes que en las demás regiones. Cada islote tiene unos 300 µm de diámetro y está rodeado por fibras reticulares, que también penetran en el islote para rodear la red de capilares que lo irrigan (figs. 18.12 y 18.15).

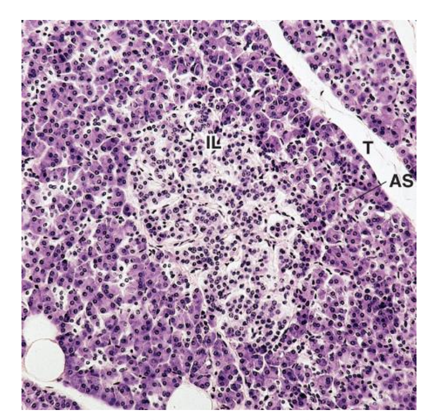


FIG. 18.15 Micrografía del páncreas humano en la que se observan acinos secretores y un islote de Langerhans (IL). La diferencia histológica entre el páncreas exocrino y endocrino es muy evidente en esta imagen, porque el islote es mucho mayor que los acinos individuales y es de color mucho más claro. *AS,* acino seroso; *T,* tabique (×132).

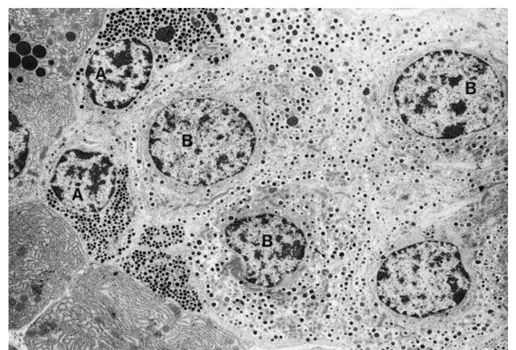


FIG. 18.16 Micrografía electrónica de células α (A) y células β (B) de un islote de Langerhans de un conejo. Obsérvese que los gránulos de las células α son mucho más numerosos, están más apretados y son más densos que los de las células β (×5.040). (Tomado de Jorns A, Grube D. The endocrine pancreas of glucagon-immunized and somatostatin-immunized rabbits. *Cell Tissue Res.* 1991;265:261-273.)

Células que forman los islotes de Langerhans

Cada uno de los islotes de Langerhans consta de cinco tipos de células parenquimatosas: beta (β), alfa (α), delta (δ) (D y D_1), PP y G. Estas células no se pueden diferenciar unas de otras en los estudios histológicos habituales, pero pueden reconocerse mediante técnicas inmunohistoquímicas. En las micrografías electrónicas también pueden observarse las características que distinguen las diferentes células, especialmente el tamaño y la densidad electrónica de sus gránulos. Por otra parte, las células no presentan características morfológicas destacables, sino que se parecen a las células que se especializan en la síntesis de proteínas. Las características distintivas, su localización y las hormonas sintetizadas por estas células se presentan en la tabla 18.2.

Tabla 18.2

Células y hormonas de los islotes de Langerhans

Células	% del total	Localización	Estructura microscópica de los gránulos	Hormona y masa molecular	Función
Células β	70	Diseminadas por todo el islote (pero concentradas en el centro)	300 nm de diámetro; gránulos con un núcleo denso rodeado por un halo electrolúcido ancho	Insulina, 6.000 Da	Disminución de la glucemia
				Amilina, ~3.200 Da	Inhibición del vaciado gástrico y de la liberación de glucagón de las células α
Células α	20	Periferia del islote	250 nm de diámetro; gránulos con un núcleo denso rodeado por un halo electrón-transparente estrecho	Glucagón, 3.500 Da	Aumento de la glucemia

Células δ D D_1	5	Diseminadas por todo el islote	350 nm de diámetro; gránulos electrón-transparentes de aspecto homogéneo	Somatostatina, 1.640 Da	*Paracrinas:* inhibición de la liberación de hormonas del páncreas endocrino y de enzimas del páncreas exocrino
					Endocrinas: disminución de las contracciones del músculo liso del tubo digestivo y la vesícula biliar
				Péptido intestinal vasoactivo, 3.800 Da	Inducción de la glucogenólisis; regulación del tono del músculo liso y la motilidad del intestino; control de la secreción de iones y de agua por las células epiteliales intestinales
Células G	1	Diseminadas por todo el islote	300 nm de diámetro	Gastrina, 2.000 Da	Estimulación de la producción de ácido clorhídrico por las células parietales del estómago
Células PP (células F)	1	Diseminadas por todo el islote	180 nm de diámetro	Polipéptido pancreático, 4.200 Da	Inhibición de las secreciones exocrinas del páncreas
Células ε (células épsilon)	1	Diseminadas por todo el islote	¿?	Grelina	Inducción de la sensación de hambre y modulación de la relajación receptiva de las fibras del músculo liso de la muscular externa del tubo digestivo

Histofisiología del páncreas endocrino

Las células de los islotes de Langerhans producen insulina, glucagón, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, polipéptido pancreático, grelina y amilina.

Las dos hormonas que produce el páncreas endocrino en mayores cantidades, insulina y glucagón, actúan para disminuir y aumentar la glucemia, respectivamente (tabla 18.3).

Tabla 18.3

Control de la liberación de la insulina por las células beta

Inducción de la liberación de la insulina	Inhibición de la liberación de la insulina
Cifras elevadas de glucosa en sangre	Disminución de la glucemia
Cifras elevadas de ácidos grasos libres en sangre	Leptina
Cifras elevadas de aminoácidos en sangre	Somatostatina
Cortisol y hormona del crecimiento	Ayuno
Obesidad	
Resistencia a la insulina	
Péptido inhibidor gástrico, secretina, CCK y gastrina de las células DNES intestinales	

CCK, colecistocinina; *DNES,* sistema neuroendocrino difuso.

La producción de **insulina** comienza con la síntesis de una sola cadena polipeptídica, **preproinsulina,** en el RER de las **células β.** Dentro de las cisternas del RER, este producto inicial se convierte en **proinsulina** por la escisión enzimática de un fragmento del polipéptido. Dentro de la red *trans* del Golgi, la proinsulina se empaqueta en vesículas recubiertas de clatrina y un segmento de la molécula de proinsulina próximo a su centro se elimina por autoescisión. Este proceso forma insulina, que se libera en el espacio intercelular en respuesta a un aumento de la glucemia, como ocurre después del consumo de alimentos ricos en hidratos de carbono (v. tabla 18.3).

La insulina liberada se une a los receptores de insulina de la superficie celular de muchas células, especialmente del músculo esquelético, el hígado y las células adiposas. Las membranas plasmáticas de estas células también tienen proteínas de transporte de glucosa, **proteína transportadora de glucosa 4(GLUT-4,** *glucose transporter protein-4*), que se activan cuando se ingiere glucosa, lo que disminuye la glucemia. Es interesante señalar que las vesículas situadas por debajo del plasmalema, ricas en GLUT-4, se fusionan con la membrana plasmática ante la estimulación de la insulina y se recuperan intracelularmente cuando la concentración de insulina disminuye.

El **glucagón,** una hormona peptídica producida por las **células α,** se libera en respuesta a bajas concentraciones de glucosa en sangre, así como por el consumo de alimentos pobres en hidratos de carbono y ricos en proteínas. Como ocurre con la producción de insulina, primero se sintetiza una prohormona que se somete a escisión proteolítica para producir la hormona activa. El glucagón actúa principalmente sobre los hepatocitos, y hace que estas células activen una cascada de enzimas que finalmente conduce a la activación de **enzimas glucogenolíticas.** Esto se realiza mediante la activación de la enzima **adenilato ciclasa** unida a la membrana plasmática de los hepatocitos, que a su vez responde formando el segundo mensajero, el **AMPc.** El AMPc activa una **proteína reguladora de proteína cinasa** que da lugar a la formación de la enzima **glucógeno fosforilasa,** que libera moléculas de **glucosa-1-fosfato (G-1-P)** a partir del glucógeno. La G-1-P recién formada se desfosforila y forma glucosa, que se libera en el torrente sanguíneo, lo que aumenta la glucemia. Una vez que se agota el depósito intracelular de glucógeno en el hígado, el glucagón activa la **lipasa sensible a hormonas** y a la **triglicérido-lipasa adiposa** en los adipocitos. Estas enzimas descomponen las grasas almacenadas en ácidos grasos que abandonan los adipocitos, entrando en los vasos sanguíneos, desde donde son endocitados por los hepatocitos. Dentro de los hepatocitos, las enzimas hepáticas responsables de la **gluconeogénesis** (síntesis de glucosa a partir de fuentes distintas a los hidratos de carbono) son activadas por el glucagón y se fabrica glucosa para restablecer el depósito de glucógeno intracelular.

Otras hormonas producidas por las células de los islotes de Langerhans en menores cantidades son somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina, polipéptido pancreático, grelina y amilina (v. tabla 18.3).

La **somatostatina,** sintetizada por uno de los dos tipos de **células δ, células D,** tiene efectos tanto paracrinos como endocrinos. Los efectos paracrinos de la hormona son la inhibición de la liberación de hormonas endocrinas por las células α y β cercanas. Ejerce sus efectos endocrinos sobre las células del músculo liso del tubo digestivo y de la vesícula biliar, y disminuye la motilidad de estos órganos. La somatostatina se libera en respuesta al aumento de la concentración de glucosa en sangre, aminoácidos o los quilomicrones que se producen después de ingerir alimentos. La somatostatina también dificulta la liberación de las enzimas sintetizadas por las células acinares del páncreas y reduce la producción de ácido clorhídrico (HCl) por las células parietales del estómago.

El **péptido intestinal vasoactivo** (**VIP**, *vasoactive intestinal peptide*) es producido por el segundo tipo de células δ, conocidas como ***células*** D_1. Esta hormona induce la glucogenólisis y la hiperglucemia, y regula la motilidad intestinal y el tono de las células musculares lisas de la pared del intestino. Además, el VIP también controla la secreción de iones y agua por las células epiteliales intestinales.

La **gastrina,** liberada por las **células G,** estimula la liberación gástrica de HCl (por las células parietales), la motilidad y el vaciado gástricos, y la tasa de división celular de las células regenerativas gástricas.

El **polipéptido pancreático,** producido por las **células PP,** inhibe las secreciones exocrinas del páncreas y la liberación de bilis de la vesícula biliar. También estimula la liberación de enzimas por las células principales gástricas y disminuye la liberación de HCl por las células parietales del estómago.

La **grelina,** producida por las **células ε (épsilon),** induce la sensación de hambre y modula la relajación receptiva de las fibras musculares lisas de la muscular externa del tubo digestivo.

La **amilina,** una hormona producida por las **células β** que se libera junto con la insulina, inhibe el vaciado del estómago. Se ha indicado que la amilina también inhibe la liberación de glucagón.

Irrigación sanguínea del páncreas

El suministro de sangre arterial al páncreas es inusual, porque el aporte a la parte exocrina y la parte endocrina de la glándula son completamente independientes. Sin embargo, el drenaje venoso está diseñado para que la sangre venosa de los islotes de Langerhans drene directamente en el páncreas exocrino, de modo que las células acinares tienen acceso directo a la sangre en la que las células endocrinas de los islotes de Langerhans han liberado sus hormonas. Por tanto, las hormonas, como la **somatostatina** liberada por las **células δ** de los islotes de Langerhans, pueden controlar la función secretora de las células acinares.

Correlaciones clínicas

1. La **diabetes mellitus** es un trastorno metabólico hiperglucémico causado por: 1) la falta de producción de insulina por las células β de los islotes de Langerhans, o 2) un defecto de los receptores de insulina en las células diana. Hay dos formas principales de diabetes mellitus, de **tipo 1** y de **tipo 2** (tabla 18.4). La incidencia de diabetes tipo 2 es de cinco a seis veces superior a la de tipo 1. Si no se controlan, ambos tipos de diabetes pueden tener secuelas debilitantes, como trastornos circulatorios, insuficiencia renal, ceguera, gangrena, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. El resultado de laboratorio más significativo indicativo de diabetes es el aumento de la glucemia después de una noche de ayuno.

Generalmente, la **diabetes tipo 1** (diabetes insulinodependiente; diabetes juvenil) afecta a personas menores de 20 años. Se caracteriza por los tres signos cardinales de **polidipsia** (sed constante), **polifagia** (hambre que no disminuye) y **poliuria** (micción excesiva). En ratones genéticamente sensibles se ha demostrado que se forma un exceso de **zonulina,** un precursor de la haptoglobina 2 producido por las células epiteliales del intestino delgado que abre temporalmente las uniones estrechas de las células de absorción de la superficie intestinal, que permite que las macromoléculas de la luz intestinal utilicen la vía paracelular para entrar en la lámina propia. Una vez allí, la reacción inmunitaria forma anticuerpos contra ellas, y algunos de estos pueden atacar a las **células** β de los **islotes de Langerhans** y dar lugar a la diabetes tipo 1 y a otras enfermedades autoinmunitarias, como la celiaquía.

La **diabetes tipo 2** (diabetes no insulinodependiente) es la más frecuente y generalmente afecta a personas obesas mayores de 40 años. La causa no es la falta de producción de insulina, como sucede en la diabetes tipo 1, sino más bien la incapacidad de la insulina para unirse a sus receptores en células como los hepatocitos, células musculares lisas y adipocitos, lo que impide que estas células añadan los transportadores GLUT-4 a sus membranas, que de otro modo transportarían la glucosa al interior de estas células.

Estudios recientes en ratones de edad avanzada y monos rhesus con diabetes tipo 2 han revelado que hay una disminución de la concentración de la bacteria intestinal *Akkermansia muciniphila.* Este microorganismo cataliza la conversión de fibras de la dieta en butirato y acetato, ácidos grasos que activan ciertas células para que desempeñen tareas concretas. Las concentraciones intestinales bajas de *A. muciniphila* provocan el inicio de una inflamación que conduce a la resistencia a la insulina. Cuando estos animales de edad avanzada fueron tratados con el antibiótico enrofloxacino o con butirato, restablecían sus valores intestinales normales de *A. muciniphila.* Los hepatocitos, las células musculares lisas y los adipocitos eran capaces de nuevo de responder a la insulina, revirtiendo de este modo su diabetes tipo 2.

2. El **síndrome de Verner-Morrison (cólera pancreático)** se caracteriza por diarrea explosiva, acuosa, que produce hipopotasemia (disminución de la concentración de potasio) e hipoclorhidria (disminución de la concentración de cloruro). Está causada por la síntesis y liberación excesivas del péptido intestinal vasoactivo debido a un adenoma de las células D_1 que producen esta hormona. Con frecuencia, los tumores de células D_1 son malignos.

Tabla 18.4

Comparación entre la diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2

Tipo	Sinónimos frecuentes	Características clínicas	Peso del paciente	Componente hereditario	Islotes de Langerhans
Tipo 1 (insulinodependiente)	Diabetes de aparición juvenil; diabetes juvenil; diabetes idiopática	Los síntomas aparecen repentinamente; edad inferior a 20 años; disminución de la glucemia; cetoacidosis frecuente; anticuerpos presentes contra las células β; enfermedad posiblemente autoinmunitaria; reacciona a la insulina; polifagia, polidipsia, poliuria	Normal (o pérdida de peso a pesar del aumento de la ingestión de alimentos)	Concordancia de alrededor del 50% en gemelos idénticos; los factores del entorno son importantes en el desarrollo de la enfermedad	Disminución del número y el tamaño de las células β; los islotes están atrofiados y fibróticos

Tipo 2 (no insulinodependiente)	Diabetes del adulto; diabetes resistente a la cetosis	Aparece después de los 40 años; disminución leve de la concentración sanguínea de insulina; la cetoacidosis es infrecuente; no hay anticuerpos contra las células β; alteración de la liberación de insulina; resistente a la insulina; disminución del número de receptores de insulina; alteración de la señalización posreceptor	El 80% de las personas afectadas son obesas	Concordancia de alrededor del 90-100% en los gemelos idénticos	Disminución leve del número de células β; amilina presente en el tejido que rodea las células β

Hígado

El **hígado,** localizado en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal, justo por debajo del diafragma, pesa aproximadamente 1.500 g y es la glándula más grande del organismo. Se subdivide en cuatro lóbulos: derecho, izquierdo, cuadrado y caudado. Los dos primeros constituyen la mayor parte de su masa (fig. 18.17A).

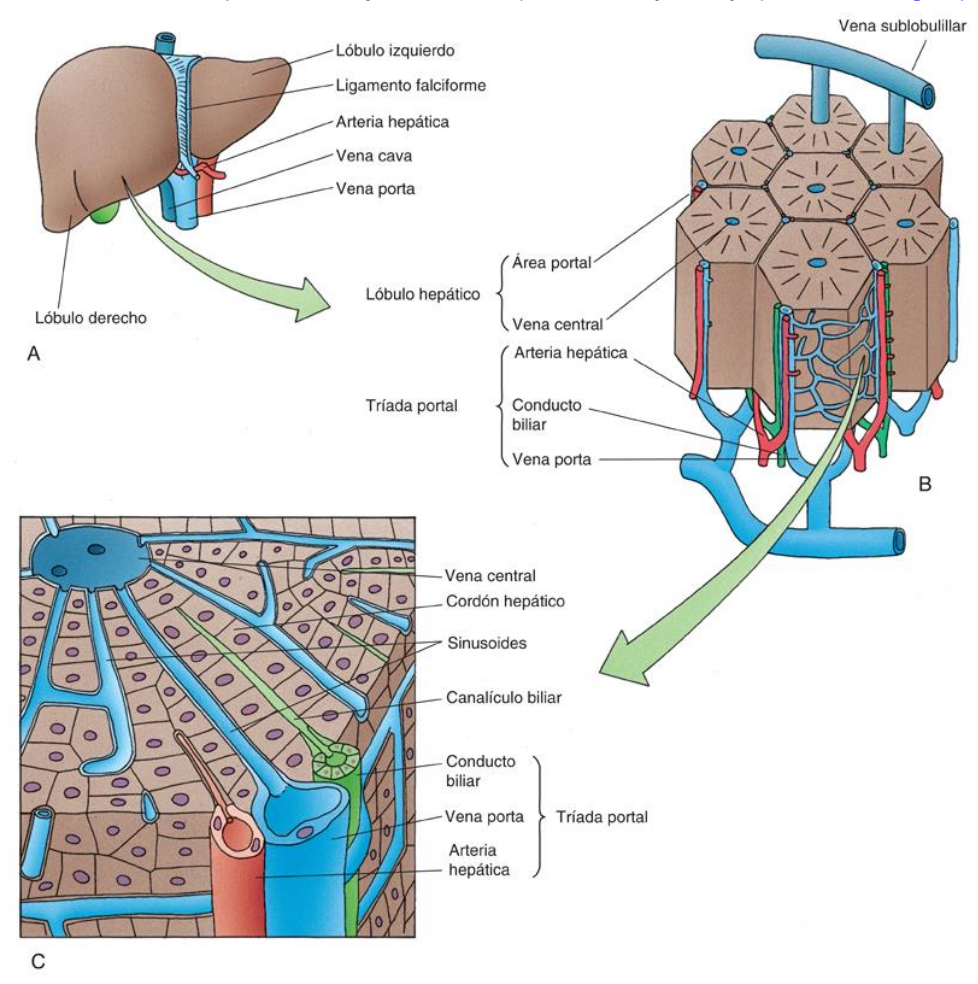


FIG. 18.17 Diagrama esquemático del hígado. (A) Anatomía macroscópica del hígado. (B) Lóbulos hepáticos que muestran las áreas portales y la vena central. (C) Parte del lóbulo hepático que muestra el área portal, los cordones hepáticos, los sinusoides y los canalículos biliares.

Al igual que el páncreas, el hígado tiene funciones tanto endocrinas como exocrinas. Sin embargo, a diferencia del páncreas, la célula hepática (el **hepatocito**) es la responsable de la producción de la secreción exocrina, la **bilis,** así como de sus numerosos productos endocrinos. Además, los hepatocitos convierten sustancias nocivas en materiales no tóxicos que se excretan en la bilis.

Estructura general e irrigación vascular del hígado

La cara cóncava inferior del hígado alberga el hilio hepático, a través del cual la vena porta y la arteria hepática llevan la sangre al hígado, y los conductos biliares drenan la bilis.

El hígado está envuelto casi por completo por el peritoneo, un epitelio plano (escamoso) simple, debajo del cual hay una **cápsula** de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular, conocida como **cápsula de Glisson.** Esta cápsula está débilmente unida a toda la superficie del hígado, excepto en una indentación en la zona del hilio hepático ***(porta hepatis),*** donde los tabiques de tejido conjuntivo derivados de la cápsula penetran en el hígado formando unas vías de distribución para los vasos sanguíneos y linfáticos, y los conductos biliares. La sustancia del hígado es atípica porque los elementos de tejido conjuntivo son escasos, con lo que mayormente está formado por células parenquimatosas uniformes, los **hepatocitos.**

El hígado tiene una irrigación sanguínea dual, recibe sangre oxigenada de las **arterias hepáticas izquierda** y **derecha** y sangre venosa rica en hemoglobina desde el bazo, así como sangre venosa rica en nutrientes desde el tubo digestivo a través de la **vena porta.** Así pues, el 25% de la sangre que recibe el hígado procede de las arterias y el 75% de las venas. Las arterias hepáticas y la vena porta entran en el hígado por el hilio hepático, llevando sangre al hígado. La sangre sale del hígado por la cara posterior del órgano a través de las **venas hepáticas,** que llevan su contenido a la vena cava inferior. La bilis también abandona el hígado por el hilio hepático a través de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, para llegar hasta la **vesícula biliar,** donde se concentra y se almacena.

Puesto que el hígado ocupa una posición determinante en el metabolismo, todos los nutrientes (excepto los quilomicrones) absorbidos en el tubo digestivo son transportados directamente al hígado a través de la vena porta. Además, la sangre rica en hierro del bazo se dirige, a través de la vena porta, directamente al hígado para su procesamiento. Gran parte del material nutritivo que llega al hígado es convertido por los **hepatocitos** en productos de almacenamiento, como glucógeno, que será liberado en forma de glucosa cuando el organismo lo necesite.

Los hepatocitos se disponen en lobulillos hexagonales **(lobulillos clásicos)** de alrededor de 2 mm de longitud y 700 µm de diámetro. Estos lobulillos están claramente delimitados por elementos de tejido conjuntivo finos (conocidos como *tractos portales*) en animales como el cerdo y el camello (fig. 18.18). Sin embargo, debido a la escasez de tejido conjuntivo y la disposición tan apretada de los lobulillos en los seres humanos, los límites de los lobulillos clásicos solo son aproximados.

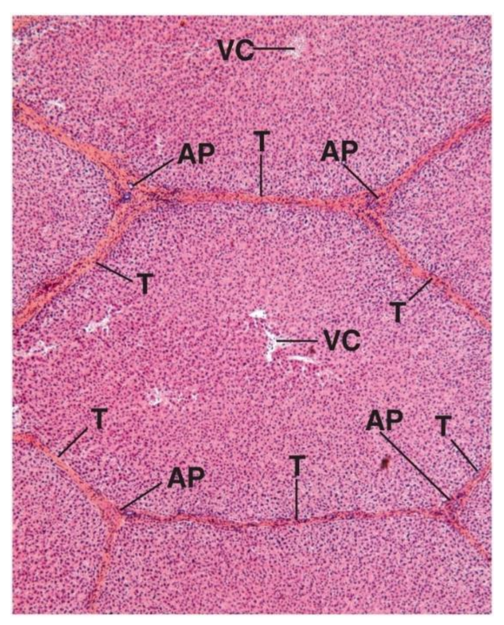


FIG. 18.18 Micrografía a muy bajo aumento de un hígado de cerdo que muestra el lobulillo hepático hexagonal, el lobulillo clásico, rodeado de tabiques de tejido conjuntivo (T). Obsérvese que en las regiones donde los tres lobulillos clásicos contactan entre sí los tabiques son más anchos y se conocen como áreas portales (AP). El centro del lobulillo clásico está ocupado por la vena central (VC) (×56).

Allí donde establecen contacto tres lobulillos, el tejido conjuntivo incrementa y estas regiones se conocen como ***áreas portales (tríadas portales, canales portales).*** Además de los vasos linfáticos, las áreas portales albergan las tres estructuras siguientes, que siguen el eje longitudinal de cada lobulillo (figs. 18.17 a 18.19):

- Ramas delgadas de la arteria hepática.
- Ramas relativamente grandes de la vena porta.
- Conductos biliares interlobulillares (se reconocen por su epitelio cúbico simple).

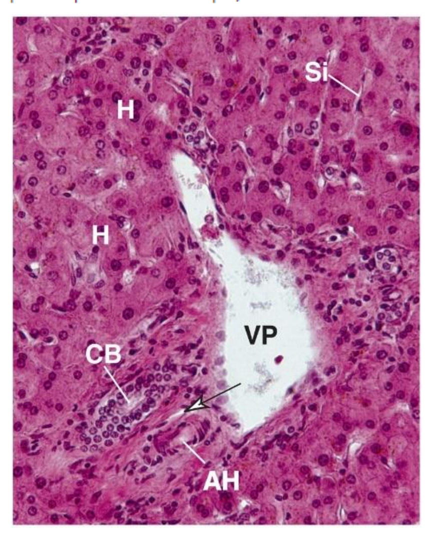


FIG. 18.19 Esta es una imagen a aumento medio del área portal que muestra la vena porta (VP), la arteria hepática (AH), el vaso linfático (VL) y el conducto biliar (CB). El conducto biliar se distingue por su epitelio cúbico simple. Obsérvense los hepatocitos (H) grandes y los sinuosides (Si) entre los cordones de hepatocitos (×270).

Las áreas portales están aisladas del parénquima hepático por la **placa limitante,** un cordón de hepatocitos modificados. Un espacio estrecho, el **espacio de Moll** (o espacio periportal), separa la placa limitante del tejido conjuntivo del área portal.

Aunque cabría esperar que hubiera seis áreas portales alrededor de cada lobulillo clásico, por lo general solo hay *tres* áreas portales distribuidas más o menos equitativamente en una sección. A lo largo de la longitud de cada rama fina de la arteria hepática del área portal se originan otras ramas, conocidas como ***arteriolas de distribución***. A modo de brazos extendidos, alcanzan sus homólogos en las áreas portales vecinas. Los vasos más pequeños, conocidos como ***arteriolas de entrada,*** se ramifican desde las arteriolas de distribución (o desde el vaso principal). Además, los conductos biliares interlobulillares están vascularizados por un **plexo capilar peribiliar.** Las vénulas pertenecientes a la vena porta también son de dos tamaños: las **venas de distribución,** más grandes, y las **vénulas de entrada,** más pequeñas.

El eje longitudinal de cada lobulillo clásico está ocupado por la **vena central,** la rama inicial de la **vena hepática.** Los **hepatocitos** se disponen radialmente, de forma parecida a los radios de una rueda, desde la vena central, formando placas fenestradas, anastomosadas, de células hepáticas separadas unas de otras por grandes espacios vasculares conocidos como ***sinusoides hepáticos*** (figs. 18.17C, 18.20 y 18.21). Las **arteriolas de entrada,** las **vénulas de entrada** y las ramas del **plexo capilar peribiliar** perforan la placa o cordón limitante (de hepatocitos modificados) para unirse a los sinusoides hepáticos (v. fig. 18.20). A medida que la sangre entra en los sinusoides, su flujo disminuye considerablemente, y poco a poco se filtra en la vena central.

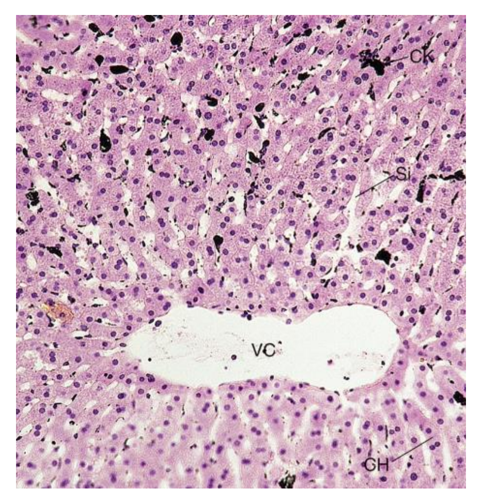


FIG. 18.20 Micrografía del hígado de un perro que muestra la vena central (VC), los cordones hepáticos (CH) y los sinusoides (Si). A este animal se le inyectó tinta china, que fue fagocitada por las células de Kupffer (CK), que aparecen, por tanto, como puntos negros (×270).

Debido a que solo hay una vena central en cada lobulillo clásico, esta recibe sangre de todos los sinusoides de ese lobulillo, y su diámetro aumenta a medida que avanza a través del lobulillo. Cuando la vena central sale del lobulillo, termina en la **vena sublobulillar.** Numerosas venas centrales llevan su sangre a una sola vena sublobulillar; las venas sublobulillares se unen entre sí para formar las **venas colectoras,** que a su vez forman las venas hepáticas derecha e izquierda.

Flujo linfático en el hígado

La **linfa** que se forma en el hígado fluye hacia el **espacio de Moll** y entra en las delgadas derivaciones del vaso linfático situado en el área portal (v. fig. 18.19). Estos vasos linfáticos se fusionan para formar estructuras progresivamente de mayor tamaño que dan lugar a un pequeño número de vasos grandes que llevan la linfa hasta el conducto torácico desde donde se transporta hasta el sistema vascular, en la unión de las venas yugular interna izquierda y subclavia izquierda. La linfa del hígado constituye casi el 50% de la linfa total que se forma en todo el organismo. Debido a que las paredes de los sinusoides hepáticos son bastante permeables, la linfa que se forma en el hígado tiene una concentración mucho más alta de proteínas que la linfa formada en cualquier otra parte del organismo.

Tres conceptos de lobulillos hepáticos

Los tres tipos de lobulillos hepáticos son los lobulillos clásicos, los lobulillos portales y los acinos hepáticos (acinos de Rappaport).

Hay tres modelos básicos de lobulillos hepáticos (fig. 18.22). El **lobulillo hepático clásico** fue el primero que se definió histológicamente, porque la disposición del tejido conjuntivo en el hígado de cerdo proporcionó las evidencias (v. fig. 18.18) que podían trasladarse fácilmente a la histología del hígado humano. Una visión del lobulillo clásico demuestra que la sangre fluye desde la periferia del lobulillo hasta el *centro del lobulillo* en la vena central. La bilis, fabricada por las células hepáticas, entra en pequeños espacios intercelulares, los **canalículos biliares,** situados entre los hepatocitos, y fluye hacia la *periferia del lobulillo* hasta los conductos biliares interlobulillares de las áreas portales (fig. 18.23).

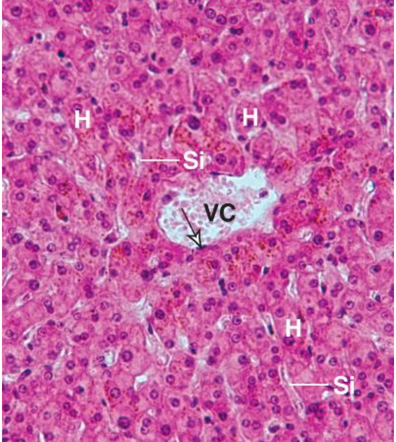


FIG. 18.21 Micrografía a aumento medio del hígado que muestra la vena central (VC) tapizada de células endoteliales *(flecha).* Obsérvese que los cordones de hepatocitos (H) bordean a los sinusoides (Si) (×270).

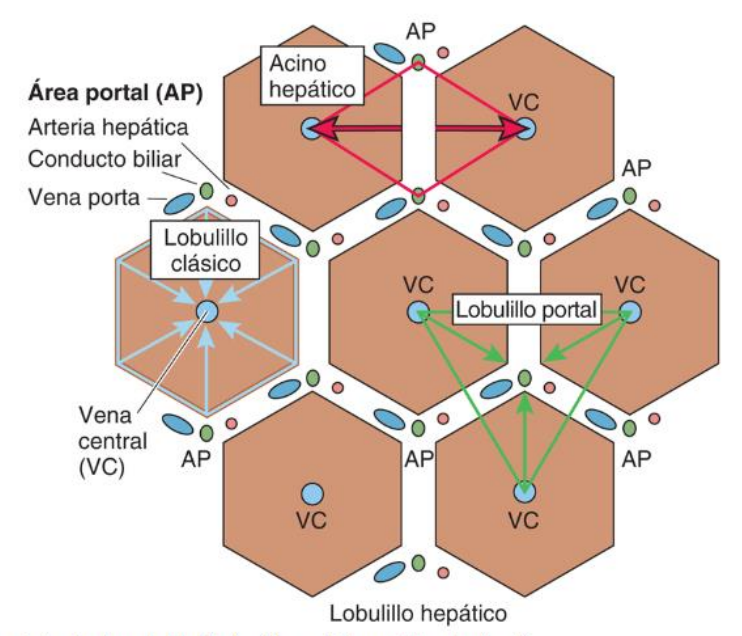


FIG. 18.22 Diagrama esquemático de los tres tipos de lobulillos hepáticos: clásico, portal y acino hepático.

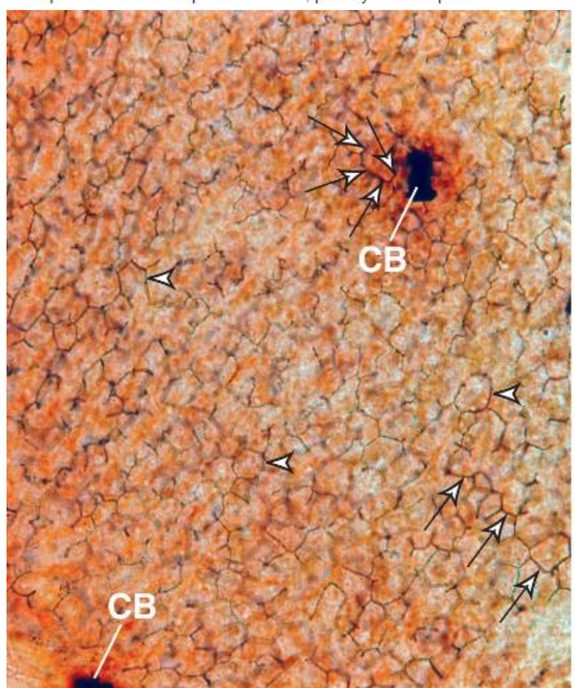


FIG. 18.23 Micrografía a aumento medio que se preparó para demostrar los canalículos biliares *(puntas de flecha)* localizados entre los hepatocitos adyacentes. Obsérvese que los canalículos biliares forman un canal continuo *(flechas)* que conduce la bilis al conducto biliar (CB) (×270).

El concepto de una secreción exocrina que fluye hacia la periferia de un lobulillo no era coherente con la situación en los acinos de la mayoría de las glándulas, donde la secreción entra en la luz central del acino. Por tanto, los histólogos pensaron que todos los hepatocitos que liberan su bilis en un conducto biliar determinado constituyen un lobulillo, llamado ***lobulillo portal.*** En las secciones histológicas, el lobulillo portal se define como la región triangular cuyo centro es el área portal y cuya periferia está limitada por las líneas rectas imaginarias que conectan las tres venas centrales circundantes que forman los tres vértices del triángulo, donde la bilis fluye hacia la zona portal localizada centralmente. Trasladando la imagen bidimensional a tres dimensiones, el lobulillo parecería una pirámide con la bilis fluyendo hacia el centro de la pirámide.

El tercer modelo de lobulillo hepático se basa en el flujo sanguíneo desde la arteriola de distribución y, en consecuencia, en el orden en que los hepatocitos se degeneran después de una agresión tóxica o hipóxica. Este lobulillo con forma ovalada y de diamante se conoce como ***acino hepático (acino de Rappaport).*** En dos dimensiones, se observan tres regiones concéntricas mal definidas de parénquima hepático que rodean una arteria de distribución central. La capa más externa, la **zona 3,** se extiende hasta la vena central y es la más pobre en oxígeno de las tres zonas. La región restante se divide por igual en dos zonas (1 y 2). La **zona 1** es la más rica en oxígeno, y la **zona 2** tiene características intermedias entre las otras dos zonas. En tres dimensiones, el acino hepático se parece a un paralelogramo sólido.

Sinusoides hepáticos y cordones de hepatocitos

Los cordones o placas de hepatocitos delimitan los espacios vasculares que están recubiertos por células de revestimiento sinusoidal; los espacios vasculares se conocen como sinusoides hepáticos.

Los **cordones de hepatocitos,** de no más de dos células de grosor antes de la edad de 7 años y de una célula de grosor después de esa edad, irradian desde la vena central hacia la periferia del lobulillo clásico (v. fig. 18.17C). Los espacios entre los cordones de hepatocitos (cordones hepáticos) están ocupados por los sinusoides hepáticos. La presencia de un revestimiento endotelial compuesto por **células de revestimiento sinusoidal** impide que la sangre que circula en estos amplios vasos contacte con los hepatocitos. Muchas veces, las células de este revestimiento endotelial no establecen contacto entre sí, y dejan huecos de hasta 0,5 µm de diámetro. Las células de revestimiento sinusoidal también tienen fenestraciones, las cuales se agrupan y se conocen como ***placas cribosas.*** Por tanto, partículas de menos de 0,5 µm de diámetro pueden abandonar la luz del sinusoide con relativa facilidad.

Los macrófagos residentes, conocidos como *células de Kupffer,* se entremezclan con las células de revestimiento sinusoidal de los sinusoides (figs. 18.24 y 18.25). Los fagosomas de las células de Kupffer suelen contener partículas y restos celulares endocitados, especialmente eritrocitos muertos que están siendo destruidos por estas células. En las micrografías electrónicas de las células de Kupffer se observan numerosas proyecciones de tipo filopodio, mitocondrias, algo de RER, un pequeño aparato de Golgi y abundantes lisosomas y endosomas tardíos (fig. 18.26). Estas células no forman uniones intercelulares con las células vecinas.

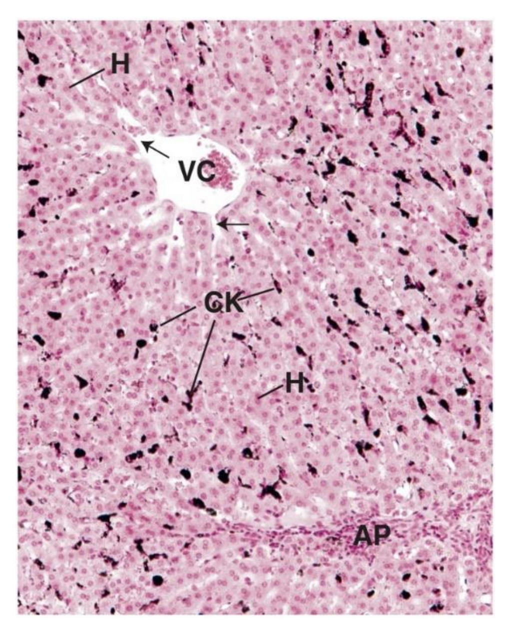


FIG. 18.24 Micrografía a bajo aumento de un hígado inyectado con tinta china que demuestra la presencia de numerosos macrófagos residentes, conocidos como células de Kupffer (CK), localizados entre las células de revestimiento sinusoidales. Obsérvese que esta imagen incluye tanto el área portal (AP) como la vena central (VC). Véase que, los sinusoides, localizados entre los cordones de hepatocitos (H), se abren a la vena central *(flechas)* (×132).

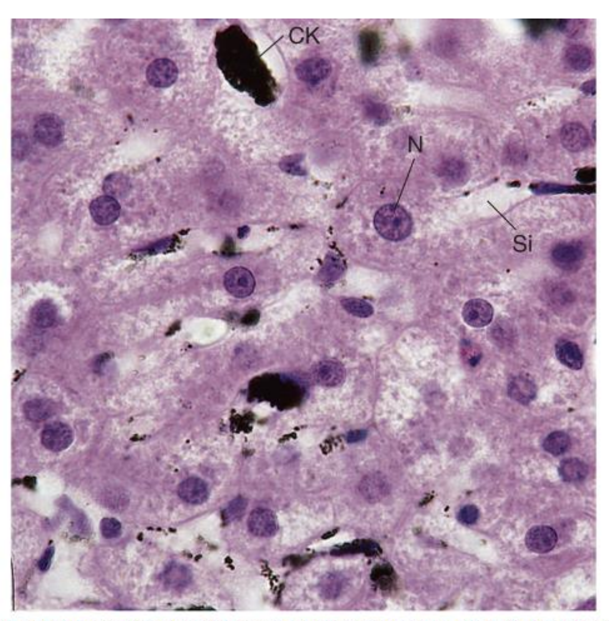


FIG. 18.25 Micrografía de un hígado canino en la que se observan cordones de hepatocitos, sinusoides (Si) y células de Kupffer (CK) que contienen tinta china. *N,* núcleo (×540).

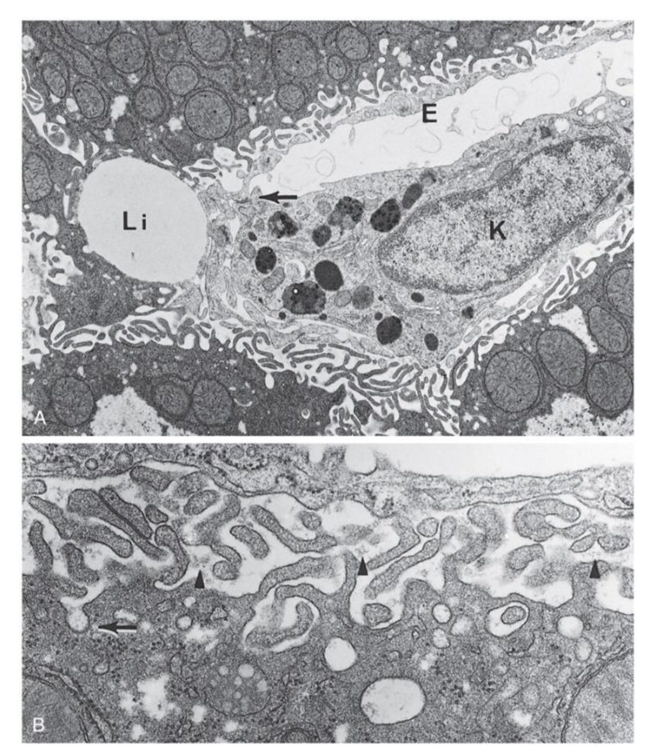


FIG. 18.26 Micrografía electrónica del hígado de una musaraña. (A) Obsérvese el sinusoide, con su célula de revestimiento sinusoidal (E), la célula de Kupffer (K) y una pequeña región de una célula de Ito que contiene una gota de lípidos (Li) (×8.885). La *flecha* indica el proceso de pinocitosis. (B) A mayor aumento pueden observarse numerosas vellosidades *(puntas de flecha)* en el hepatocito que sobresalen en el espacio de Disse (×29.670). (Tomado de Matsumoto E, Hirosawa K. Some observations on the structure of *Suncus* liver with special reference to the vitamin A–storing cell. *Am J Anat.* 1983;167:193-204. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Espacio perisinusoidal de Disse

El espacio estrecho que hay entre un cordón de hepatocitos y las células de revestimiento sinusoidal se conoce como espacio perisinusoidal de Disse.

Las células de revestimiento sinusoidal están separadas de los hepatocitos por el estrecho **espacio de Disse (espacio perisinusoidal),** y el plasma que se escapa de los sinusoides tiene libre acceso a este espacio (figs. 18.26 y 18.27). Las microvellosidades de los hepatocitos ocupan gran parte del espacio de Disse; la extensa superficie de las microvellosidades facilita el intercambio de materiales entre el plasma que se ha escapado del torrente sanguíneo y los hepatocitos. Los hepatocitos *no* contactan con el torrente sanguíneo, sino que el espacio de Disse actúa como un compartimento intermedio entre ellos.

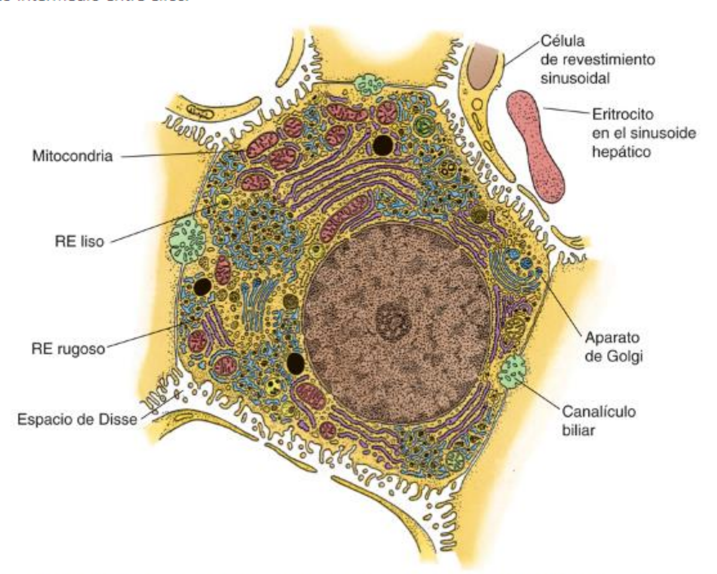


FIG. 18.27 Diagrama esquemático de un hepatocito en el que se pueden apreciar sus dominios sinusoidales y laterales. *RE,* retículo endoplasmático. (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure.* Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

El espacio perisinusoidal de Disse contiene fibras de colágeno de tipo III (fibras reticulares) que sustentan los sinusoides y una cantidad limitada de fibras de colágeno de tipos I y IV, y no hay una lámina basal. En este espacio se han observado fibras nerviosas amielínicas y **células estrelladas perisinusoidales** (también conocidas como ***células de Ito*** y ***células de almacenamiento de grasa***) (v. fig. 18.26). Las células estrelladas perisinusoidales almacenan vitamina A; producen y liberan colágeno de tipo III en el espacio de Disse; secretan factores de crecimiento que necesita el hígado para generar nuevos hepatocitos, y, mediante la diferenciación en miofibroblastos, forman tejido conjuntivo fibroso para reemplazar los hepatocitos dañados. Lo hacen en respuesta a la presencia del **factor de crecimiento tumoral β** liberado por los hepatocitos de un hígado dañado. En el espacio perisinusoidal de ratas y ratones se han observado las **células foveales,** que tienen pseudópodos cortos y gránulos citoplásmicos. Se cree que estas células son **linfocitos citolíticos naturales (linfocitos NK)** y que también se encuentran en el hígado humano.

Correlaciones clínicas

1. La **inflamación crónica del hígado,** causada por factores como el alcoholismo crónico, la hipertensión portal, la hepatitis B y C, hace que los hepatocitos empiecen a morir con una tasa superior a la normal. Además, las células perisinusoidales (células de Ito) se ven estimuladas para diferenciarse en miofibroblastos y formar colágeno, lo que produce fibrosis y, más adelante, cirrosis hepática. Afortunadamente, estos trastornos pueden revertirse si se tratan a tiempo. Sin embargo, es frecuente que el paciente sufra insuficiencia hepática; el paciente fallecerá en ausencia de un trasplante de hígado.
2. Aunque muchos médicos consideran que la **enfermedad de hígado graso** se debe a un consumo excesivo de alcohol, es más frecuente que se deba a otros factores, lo que ha acuñado el término **enfermedad de hígado graso no alcohólica**. En muchos casos, este cuadro conduce a cirrosis. Las personas con **síndrome metabólico** suelen ser diagnosticadas con más frecuencia de una hepatopatía grasa. Estos individuos no consumen demasiado alcohol, pero son obesos y tienen un diagnóstico de diabetes tipo 2, hipertensión arterial e hiperlipidemia (especialmente de colesterol y triglicéridos). Dado los niveles de obesidad en EE. UU., un número creciente de personas padecerá **esteatohepatitis** no alcohólica, una variante grave de la enfermedad de hígado graso no alcohólica, que precisará más trasplantes hepáticos que el resto de las hepatopatías combinadas. Las personas diagnosticadas de enfermedad de hígado graso no alcohólica son muy propensas a desarrollar cáncer de hígado. Si se permite la progresión de la enfermedad y no puede realizarse un trasplante de hígado a tiempo, el paciente fallecerá. Sin embargo, si se diagnostica a tiempo, el cuadro puede revertirse mediante cambios en el estilo de vida, como reducción de peso y control de la hipertensión, de la glucemia, triglicéridos y colesterol. Los pacientes deben someterse a revisiones de cáncer de hígado al menos dos veces al año, así como de hepatitis A, B y C. Además, deben someterse a un cribado de varices esofágicas y gástricas para prevenir la posibilidad de muerte por hemorragias secundarias a la hipertensión portal causada por la obstrucción vascular inducida por la cirrosis hepática.

Conductos hepáticos

El sistema de conductos hepáticos está formado por los colangíolos, los canales de Hering y conductos biliares que dan lugar a conductos crecientemente más grandes, que al final terminan en los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

Los canalículos biliares se anastomosan y forman túneles laberínticos entre los hepatocitos. Cuando estos canalículos biliares llegan a la periferia de los lobulillos clásicos, se fusionan con los **canales de Hering,** conductos finos formados por hepatocitos combinados con células cúbicas bajas (u ovaladas) conocidas como ***colangiocitos.*** La bilis de los canales de Hering fluye en los **conductos biliares** (formados por colangiocitos) ubicados en las áreas portales de los lobulillos clásicos. Estos conductos biliares se fusionan para formar conductos cada vez más grandes, y al final se unen para formar el **conducto hepático derecho** y el **conducto hepático izquierdo.** El sistema extrahepático de conductos biliares se describe más adelante. Las **células ovaladas** de los canales de Hering son capaces de proliferar, y su descendencia puede dar lugar a células cúbicas del sistema de conductos biliares y a hepatocitos.

Las células epiteliales cúbicas de los canales de Hering y de los conductos biliares secretan un líquido rico en bicarbonato similar al que se produce en los conductos pancreáticos. La formación y la liberación de este tampón alcalino están controladas por la hormona secretina, producida por las células DNES del duodeno. Este líquido actúa, con el líquido pancreático, para neutralizar el quimo ácido que entra en el duodeno.

Hepatocitos

Los hepatocitos son células poligonales con 5-12 lados, de unos 20 a 30 µm de diámetro, que están muy juntas y forman cordones anastomosados de una célula de grosor y una vida útil aproximada de 150 días. Presentan diferentes propiedades estructurales, histoquímicas y bioquímicas dependiendo de su localización dentro de los lobulillos hepáticos.

Dominios del plasmalema de los hepatocitos

Se dice que las membranas plasmáticas de los hepatocitos tienen dos tipos de dominios: laterales y sinusoidales.

Los hepatocitos están dispuestos de forma que cada célula no solo entra en contacto con otros hepatocitos, por sus **dominios laterales,** sino que además tienen lados que están frente al espacio de Disse, los **dominios sinusoidales.**

Dominios laterales

Los dominios laterales son responsables de la formación de los canalículos biliares.

El **dominio lateral** de los hepatocitos contacta con los hepatocitos adyacentes y forma espacios intercelulares complejos, laberínticos, de 1 a 2 µm de diámetro, conocidos como *canalículos biliares,* los canales que conducen la bilis entre los hepatocitos y la periferia de los lobulillos clásicos (v. figs. 18.17, 18.23 y 18.27). Se proyectan microvellosidades cortas y romas desde el hepatocito hasta los canalículos biliares, y aumenta así la superficie a través de la que puede secretarse la bilis. La actina de estas microvellosidades se mezcla con la red de haces de actina y los filamentos intermedios que refuerzan la región del plasmalema de los hepatocitos, participando en la formación de los canalículos biliares. Los hepatocitos que participan en la formación de los canalículos biliares forman fascias de oclusión para evitar la fuga de bilis hacia el espacio extracelular restante. Las membranas plasmáticas que forman las paredes de los canalículos biliares muestran actividad elevada de la **ATPasa Na^+/K^+** y la enzima **adenilato ciclasa,** que constituyen probablemente la fuente de energía principal para liberar la bilis a los canalículos biliares. Los dominios laterales también tienen uniones comunicantes dispersas, por lo que los hepatocitos son capaces de comunicarse entre sí.

Dominios sinusoidales

Los dominios sinusoidales forman microvellosidades que sobresalen en el espacio de Disse perisinusoidal.

Los **dominios sinusoidales** de las membranas plasmáticas de los hepatocitos también tienen microvellosidades que se proyectan en el espacio de Disse (v. figs. 18.26 y 18.27). Se ha calculado que estas microvellosidades incrementan seis veces la superficie del dominio sinusoidal, lo que facilita el intercambio de material entre el hepatocito y el plasma en el espacio perisinusoidal (espacio de Disse). Esta membrana plasmática es rica en receptores de manosa-6-fosfato, ATPasa Na^{+}/K^{+} y adenilato ciclasa, ya que es aquí donde se liberan las secreciones endocrinas de los hepatocitos y entran en la sangre sinusoidal, y el material transportado por el torrente sanguíneo se lleva hasta el citoplasma de los hepatocitos.

Orgánulos e inclusiones de los hepatocitos

Los hepatocitos son células grandes, ricas en orgánulos, que fabrican la bilis (secreción exocrina), así como un gran número de secreciones endocrinas; además, pueden realizar una gran variedad de funciones metabólicas.

Los **hepatocitos** constituyen solo el 60% del número total de células, pero representan aproximadamente el 75% del peso del hígado. Fabrican **bilis primaria,** que es modificada por las células epiteliales que revisten los conductos biliares y la vesícula biliar, convirtiéndose en lo que se conoce como **bilis secundaria,** o simplemente ***bilis.*** Un 75% de los hepatocitos tiene un único núcleo, y el resto tiene dos núcleos. Los núcleos varían de tamaño, los más pequeños (el 50% de los núcleos) son diploides, y los más grandes son poliploides y llegan a 64 N.

Los hepatocitos sintetizan activamente proteínas para su propio uso y también para exportarlas. Por tanto, tienen una abundancia de orgánulos, como ribosomas libres, RER y aparato de Golgi (figs. 18.28 y 18.29). Cada célula contiene numerosos conjuntos de cisternas de aparato de Golgi, localizados preferentemente en las proximidades de los canalículos biliares.

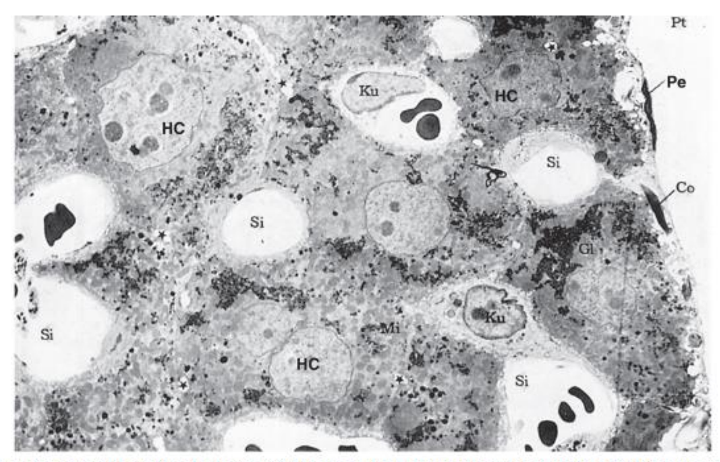


FIG. 18.28 Micrografía electrónica a bajo aumento del hígado de un ratón (×2.535). La mayor parte de la superficie del hígado está recubierta por el peritoneo (Pe), que se superpone a la cápsula colagenosa (Co). Obsérvense los sinusoides (Si), las células de Kupffer (Ku) y los depósitos de glucógeno (Gl) en el citoplasma de los hepatocitos (HC). Los canalículos biliares se indican con *asteriscos. Mi,* mitocondria; *Pt,* cavidad peritoneal. (Tomado de Rhodin JAG. *An Atlas of Ultrastructure.* Philadelphia: WB Saunders; 1963.)

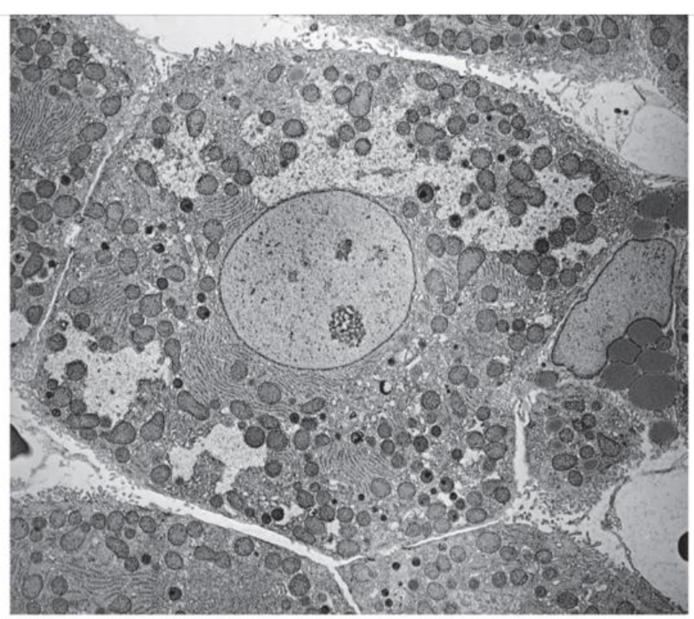


FIG. 18.29 Micrografía electrónica de un hepatocito de rata (×2.500). (Tomado de Tandler B, Krahenbuhl S, Brass EP. Unusual mitochondria in the hepatocytes of rats treated with a vitamin B_{12} analogue. *Anat Rec.* 1991;231:1-6. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Los hepatocitos tienen un elevado requerimiento energético, lo cual se evidencia por las más de 2.000 mitocondrias que posee cada célula. Las células que están cerca de la vena central (zona 3 del acino hepático) tienen casi el doble de mitocondrias, pero considerablemente más pequeñas, que los hepatocitos de la zona periportal (zona 1 del acino hepático). Las células del hígado también tienen gran cantidad de endosomas, lisosomas y peroxisomas.

El complemento de retículo endoplasmático liso (REL) de los hepatocitos no solo varía según la región, sino también con la función. Las células de la zona 3 del acino hepático tienen una dotación mucho mayor de REL que las de la zona periportal. Además, la presencia de ciertos fármacos y toxinas en la sangre provoca un aumento del contenido de REL de las células hepáticas debido a que la detoxificación se produce dentro de las cisternas de este orgánulo.

Correlaciones clínicas

1. Las personas que han consumido *sustancias hepatotóxicas,* como alcohol, muestran mayor número de depósitos de lípidos en los hepatocitos de la zona 3. Además, las personas que están tomando barbitúricos muestran un aumento del contenido de REL en las células hepáticas de la zona 3. Debido a que esta zona recibe los niveles más bajos de oxígeno de las tres zonas, es la región del acino hepático más sensible a la necrosis en caso de lesión hepática grave.
2. La **enfermedad de Wilson** es un trastorno hereditario en el que el hígado no elimina el cobre mediante la transferencia a la bilis. El cobre se acumula en los ojos, donde aparece como anillos de color verde a dorado en la córnea; en el cerebro, donde interfiere en su función normal y causa temblores, afasia y, en ocasiones, psicosis, y en el hígado, donde produce cirrosis. Si no se trata, la enfermedad es mortal. Puede tratarse usando un quelante, como penicilamina, que se une al cobre y facilita su eliminación del organismo.

Los hepatocitos contienen cantidades variables de inclusiones en forma de gotas de lípidos y glucógeno (fig. 18.30). Las gotas de lípidos son en su mayoría **lipoproteínas de muy baja densidad** y son especialmente prominentes después del consumo de una comida rica en grasas.

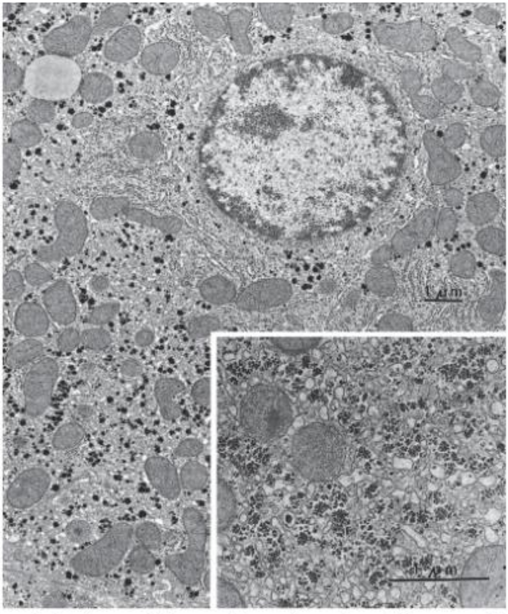


FIG. 18.30 Micrografía electrónica de los depósitos de glucógeno y lípidos en el hepatocito pericentral de una rata. El detalle muestra las partículas de glucógeno presentes a mayor aumento. (Tomado de Cardell RR, Cardell EL. Heterogeneity of glycogen distribution in hepatocytes. *J Electron Microsc Tech.* 1987;14:126-139. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Los depósitos de **glucógeno** están presentes como acumulaciones de gránulos electrodensos de 20 a 30 nm de tamaño en las proximidades del REL, conocidas como ***partículas β.*** La distribución del glucógeno varía según la localización de los hepatocitos. Las células hepáticas próximas al área portal (zona 1 del acino hepático) muestran grandes acumulaciones de partículas β rodeadas por REL, mientras que los hepatocitos pericentrales (zona 3 del acino hepático) tienen depósitos de glucógeno difusos (fig. 18.30). El número de estas partículas varía con el estado dietético del individuo. Son abundantes después de comer y más escasas después del ayuno.

Histofisiología del hígado

El hígado tiene funciones tanto exocrinas como endocrinas, así como la función protectora de detoxificación de toxinas y la de eliminación de los eritrocitos muertos.

El hígado ejerce hasta 100 funciones diferentes, la mayoría realizadas por los hepatocitos. Cada hepatocito no solo produce la bilis de secreción exocrina, sino también varias secreciones endocrinas. Metabolizan los productos finales de la absorción del tubo digestivo, los almacenan como productos de inclusión y los liberan en respuesta a señales hormonales y nerviosas. Las células hepáticas también detoxifican fármacos y toxinas (protegiendo al organismo de sus efectos nocivos) y transfieren IgA secretora desde el espacio de Disse a la bilis. Además, las células de Kupffer fagocitan partículas extrañas transportadas por la sangre, así como eritrocitos muertos, y las células estrelladas perisinusoidales (células de Ito) almacenan vitamina A.

Elaboración de bilis

La bilis, un líquido elaborado por el hígado, se compone de agua, sales biliares, fosfolípidos, colesterol, pigmentos biliares e IgA.

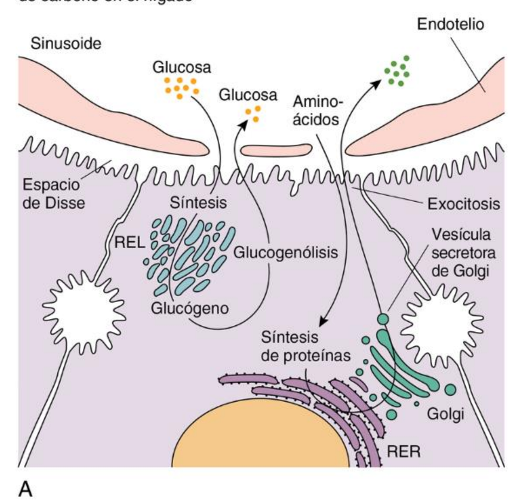
El hígado produce unos 600 a 1.200 ml de bilis al día. Este líquido, que es principalmente agua, contiene **sales biliares (sales de sodio y potasio de ácidos biliares conjugados), glucurónido de bilirrubina (pigmento biliar),** fosfolípidos, lecitina, colesterol, electrólitos plasmáticos (especialmente sodio, bicarbonato y el exceso de calcio) e IgA. La bilis emulsiona las grasas en la luz del intestino delgado, ayudando a las células de absorción de la superficie del intestino delgado a absorber lípidos. Elimina alrededor del 80% del colesterol sintetizado por el hígado, y excreta productos de desecho, como la bilirrubina, resultado final de la destrucción de la hemoglobina.

Las **sales biliares** constituyen casi la mitad de los componentes orgánicos de la bilis. La mayoría de las sales biliares se reabsorben desde la luz del intestino delgado, entran en el hígado a través de la vena porta, son endocitadas por los hepatocitos y se transportan en los canalículos biliares para volver a liberarse después en el duodeno **(recirculación enterohepática de las sales biliares).** El 10% restante de las sales biliares se fabrican *de novo* en el REL de los hepatocitos por la conjugación del ácido cólico, un subproducto metabólico del colesterol, con taurina (ácido taurocólico) o con glicina (ácido glicocólico).

Correlaciones clínicas

Debido a que las **sales biliares** son moléculas anfipáticas, sus regiones hidrófilas se disuelven en medios acuosos y sus regiones hidrófobas (lipófilas) rodean las gotitas de lípidos. Por tanto, en la luz del duodeno, las sales biliares emulsionan las grasas y facilitan su digestión. La ausencia de sales biliares impide la digestión y la absorción de las grasas, lo que da lugar a **heces grasas.**

La **bilirrubina,** un pigmento de color verde amarillento, insoluble en agua, es el *producto de la degradación tóxica* de la hemoglobina. Cuando los eritrocitos muertos son destruidos por los macrófagos en el bazo y por las células de Kupffer en el hígado, la bilirrubina se libera en el torrente sanguíneo y se une a la albúmina plasmática. De esta forma, conocida como ***bilirrubina libre,*** es endocitada por los hepatocitos. La enzima **glucuroniltransferasa,** situada en el REL del hepatocito, cataliza la conjugación de la bilirrubina con glucurónido para formar **glucurónido de bilirrubina (bilirrubina conjugada)** no tóxico, soluble en agua. Parte del glucurónido de bilirrubina se libera en el torrente sanguíneo, pero la mayor parte se excreta en los canalículos biliares desde donde llega al tubo digestivo para su posterior eliminación con las heces (fig. 18.31).



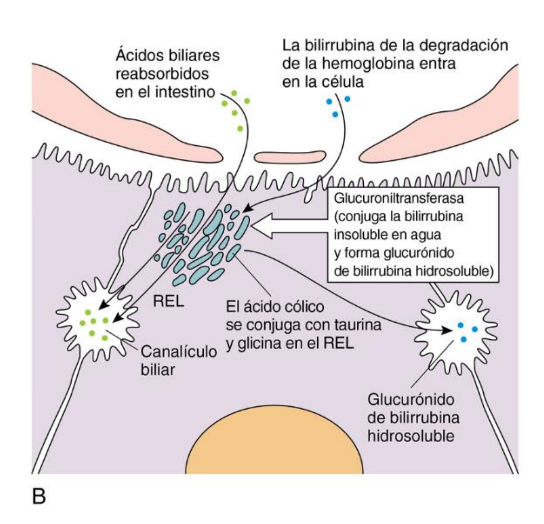


FIG. 18.31 Diagrama esquemático de la función de un hepatocito. (A) Síntesis de proteínas y almacenamiento de hidratos de carbono. (B) Secreción de ácidos biliares y bilirrubina. *REL*, retículo endoplasmático liso; *RER*, retículo endoplasmático rugoso.

Metabolismo de los lípidos

Los hepatocitos extraen los quilomicrones del espacio de Disse y los degradan en ácidos grasos y glicerol.

Los **quilomicrones** liberados por las células de absorción superficiales del intestino delgado entran en el sistema linfático y llegan al hígado a través de ramas de la arteria hepática. Dentro de los hepatocitos se degradan en **ácidos grasos** y **glicerol.** Los ácidos grasos son posteriormente desaturados y se utilizan para sintetizar fosfolípidos y colesterol, o se degradan en **acetil coenzima A.** Dos moléculas de acetil coenzima A se combinan para formar el **cuerpo cetónico** conocido como **ácido acetoacético,** la mayor parte del cual se convierte en ácido β-hidroxibutírico, y una pequeña cantidad, en acetona, otros dos cuerpos cetónicos. Los fosfolípidos, el colesterol y los cuerpos cetónicos se almacenan en los hepatocitos hasta que se liberan en el espacio de Disse. Además, el hígado fabrica **lipoproteínas de muy baja densidad,** que también se liberan en el espacio de Disse en forma de gotitas de 30 a 100 nm de diámetro. Si es necesario, los hepatocitos pueden sintetizar grasas a partir de hidratos de carbono y proteínas. Las grasas recién formadas se liberan como lipoproteínas que se transportan en el torrente sanguíneo hasta las células adiposas, donde se almacenan como triglicéridos.

Correlaciones clínicas

1. La coloración amarillenta de la piel, que es la característica distintiva de la **ictericia,** es el resultado de las concentraciones excesivamente altas de sustancias de color verde amarillento, la bilirrubina libre o conjugada, en el torrente sanguíneo. Los dos tipos principales de ictericia tienen diferentes causas. La disminución de la conjugación de la bilirrubina, ya sea por disfunción de los hepatocitos (como en la hepatitis) o, con más frecuencia, por la obstrucción de los conductos biliares, causa **ictericia obstructiva.** El aumento de la hemólisis de los eritrocitos produce tanta bilirrubina libre que los hepatocitos, aunque estén intactos, no pueden eliminarla con la suficiente rapidez, lo que causa **ictericia hemolítica.**
2. La **cetosis** se produce cuando la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre es demasiado alta (como en las personas con diabetes o inanición). Puede reconocerse por el olor típico a acetona del aliento de los pacientes afectados. Si no se trata, la cetosis produce una disminución del pH de la sangre **(acidosis),** que puede causar la muerte. El olor a «quitaesmalte» (acetona) de la respiración de un paciente es un indicador que debe hacer sospechar al médico que tiene diabetes, y deben realizarse las pruebas de diagnóstico apropiadas.
3. Las concentraciones excesivas de amonio en la sangre, que indican una alteración de la función hepática o una disminución drástica del flujo sanguíneo del hígado, pueden conducir al **coma hepático,** un trastorno incompatible con la vida.

Metabolismo de los hidratos de carbono y las proteínas

El hígado también es responsable del mantenimiento de la glucemia normal, la desaminación de los aminoácidos y la síntesis de muchas proteínas sanguíneas.

El hígado mantiene la glucemia normal transportando la glucosa de la sangre a los hepatocitos y almacenándola en forma de glucógeno. Si la glucemia disminuye por debajo de lo normal, los hepatocitos hidrolizan el glucógeno **(glucogenólisis)** en glucosa y la transportan fuera de las células al espacio de Disse (v. fig. 18.31), desde donde entra al torrente sanguíneo para elevar a la normalidad las cifras de glucemia. Los hepatocitos también pueden sintetizar glucosa a partir de otros azúcares (como fructosa y galactosa) o de fuentes diferentes a los hidratos de carbono (como aminoácidos), un proceso conocido como ***gluconeogénesis.***

Una de las funciones más importantes del hígado es la eliminación del amoníaco transportado por la sangre convirtiéndolo en **urea.** Hay dos fuentes principales de amoníaco en el organismo: la desaminación de los aminoácidos por los hepatocitos y la síntesis de amoníaco por la actividad bacteriana en el tubo digestivo.

Correlaciones clínicas

Si el hígado no convierte el amoníaco en urea, la concentración sanguínea de amoníaco aumenta hasta el punto de que el paciente entra en coma hepático, lo que produce la muerte.

Aproximadamente el 90% de las proteínas sanguíneas son fabricadas por el hígado (v. fig. 18.31). Estos productos comprenden:

- Factores necesarios para la coagulación (p. ej., fibrinógeno, factor III, globulina aceleradora y protrombina).
- Proteínas necesarias para las reacciones del complemento.
- Proteínas que participan en el transporte de metabolitos.
- Albúminas.

Todas las globulinas, excepto las gammaglobulinas (anticuerpos), también son sintetizadas por el hígado. Asimismo, los hepatocitos pueden sintetizar todos los aminoácidos no esenciales que necesita el organismo.

Almacenamiento de vitaminas

La mayor cantidad de vitamina A se almacena en el hígado, pero las vitaminas K, D y B_{12} también están presentes en grandes cantidades. El hígado contiene suficientes vitaminas almacenadas para prevenir la deficiencia de vitamina A durante unos 10 meses, de vitamina D durante unos 4 meses y de vitamina B_{12} durante más de 12 meses.

Degradación de hormonas y detoxificación de fármacos y toxinas

El hígado endocita y degrada las hormonas de las glándulas endocrinas. Las hormonas endocitadas se transportan a los canalículos biliares en su forma original para ser digeridas en la luz del tubo digestivo o se liberan en los endosomas tardíos para su degradación por las enzimas lisosomales.

Los fármacos, como los barbitúricos y los antibióticos, y las toxinas son inactivados por una reacción en dos pasos. La **primera fase** ocurre en las cisternas del REL, donde los fármacos y las toxinas se inactivan mediante metilación u oxidación por **oxidasas microsomales de función mixta.** La **segunda fase** ocurre a medida que los sustratos formados en la primera fase se conjugan con varios cofactores intracelulares, generando sustancias hidrosolubles que pueden ser eliminadas del organismo.

En ocasiones, como sucede con el alcohol, la detoxificación se produce en los peroxisomas en lugar del REL.

Correlaciones clínicas

El uso continuado durante mucho tiempo de ciertos fármacos, como los barbitúricos, disminuye su eficacia, lo que requiere la prescripción de dosis más elevadas. Esta **tolerancia** farmacológica se debe a la hipertrofia del complemento de REL de los hepatocitos y al aumento concomitante de sus oxidasas de función mixta. El aumento del tamaño de los orgánulos y de la concentración de enzima está **provocado** por el barbitúrico, que se detoxifica mediante desmetilación oxidativa. Además, también aumenta la eficacia de estos hepatocitos para la detoxificación de otros fármacos y toxinas.

Función inmunitaria

Los hepatocitos forman complejos de IgA con el componente secretor y liberan IgA secretora en los canalículos biliares.

La mayoría de los **anticuerpos IgA** formados por las células plasmáticas en la mucosa del tubo digestivo entran en el sistema circulatorio y son transportados al hígado. Los hepatocitos forman complejos de IgA con el componente secretor y los liberan en la bilis, que entra en la luz del duodeno. Por tanto, gran parte de la IgA luminal entra en el intestino con la bilis liberada a través del conducto colédoco. El resto de la IgA luminal se transporta desde la mucosa intestinal a la luz por las células de absorción superficiales.

Las **células de Kupffer,** que derivan de precursores monocíticos, son células de vida larga que se encuentran dentro del revestimiento de los sinusoides hepáticos; algunas también pueden adherirse a la superficie luminal de las células endoteliales. Las células de Kupffer tienen **receptores de Fc** y **receptores del complemento;** así pues, pueden fagocitar partículas extrañas. Estas células son muy importantes, porque la sangre de la vena porta contiene un gran número de microorganismos que entran en el torrente sanguíneo desde la luz del tubo digestivo. Estas bacterias se opsonizan en la luz o la mucosa del intestino o en el torrente sanguíneo. Las células de Kupffer reconocen y endocitan al menos el 99% de estos microorganismos. También eliminan de la sangre los desechos celulares y los eritrocitos muertos.

Regeneración hepática

El hígado tiene una gran capacidad para regenerarse después de una lesión hepatotóxica o incluso después de que se hayan extirpado tres cuartas partes del hígado.

Los hepatocitos tienen una vida útil de unos 150 días; por lo tanto, no suelen observarse figuras mitóticas. Si se administran fármacos hepatotóxicos o se extirpa una parte del hígado, los hepatocitos proliferan y el hígado regenera su estructura normal y su tamaño anterior.

La capacidad regenerativa del hígado de los roedores es tan grande que, si se extirpa el 75% de la glándula, se regenera hasta su tamaño normal en 4 semanas. La capacidad de regeneración del hígado humano es mucho menor que la de los ratones y las ratas. El mecanismo de regeneración está controlado por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, *hepatocyte growth factor*), el factor de crecimiento transformante α, el factor de crecimiento epidérmico y la interleucina 6. Muchos de estos factores son liberados por las células estrelladas hepáticas (células de Ito) situadas en el espacio de Disse, aunque el HGF probablemente lo produzcan las células mesenquimatosas del hígado, y se unirá a la heparina presente en la escasa matriz extracelular del hígado. En la mayoría de los casos, la regeneración se debe a la capacidad de división de los hepatocitos restantes; sin embargo, si la lesión hepatotóxica es demasiado grande, la regeneración se produce por la actividad mitótica de las células ovaladas de los canales de Hering. Una vez que el hígado recupera su tamaño normal, los hepatocitos fabrican y liberan el **factor de crecimiento transformante β,** que inhibe la actividad mitótica, por lo que la regeneración se detiene.

Vesícula biliar

La **vesícula biliar** es un órgano pequeño, en forma de pera, situado en la cara inferior del hígado. Tiene alrededor de 10 cm de largo y 4 cm de sección transversal y puede almacenar unos 70 ml de bilis. Este órgano se asemeja a un saco con una sola abertura. La mayor parte del órgano forma el **cuerpo,** y la abertura, que se continúa con el **conducto cístico,** se llama ***cuello.*** El cuello tiene una protrusión, conocida como **bolsa de Hartmann,** que es la región en la que suelen alojarse los cálculos biliares. La vesícula biliar almacena y concentra la bilis y la libera en el duodeno cuando es necesario.

Estructura de la vesícula biliar

La vesícula biliar está formada por cuatro capas: epitelio, lámina propia, músculo liso y serosa/adventicia.

La mucosa de la vesícula biliar vacía está muy plegada en crestas altas y paralelas (figs. 18.32 y 18.33). A medida que la vesícula biliar se distiende con la bilis, el plegamiento se reduce a unos pocos pliegues cortos y la mucosa se vuelve relativamente lisa.

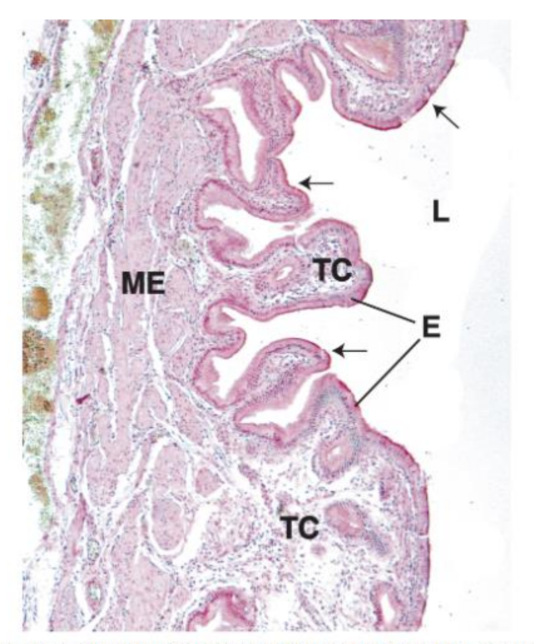


FIG. 18.32 Micrografía a muy bajo aumento de una vesícula biliar vacía que muestra su muscular externa (ME), así como su mucosa plegada *(flechas)*. Un epitelio cúbico simple (E) tapiza la luz (L) de la vesícula biliar. El tejido conjuntivo (TC) de la lámina propia no se distingue (×56)

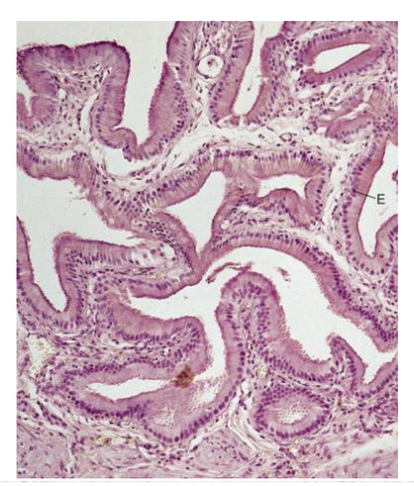


FIG. 18.33 Micrografía de una vesícula biliar vacía. Obsérvese que la mucosa de la vesícula está muy plegada, lo que indica que está vacía. La luz de la vesícula está revestida por un epitelio cilíndrico simple (E) (×270).

La luz de la vesícula biliar está revestida por un **epitelio cilíndrico simple,** compuesto por dos tipos de células: las **células claras,** más abundantes, y las **células en cepillo,** poco frecuentes (fig. 18.34). Los núcleos ovalados de estas células se sitúan en posición basal y el citoplasma supranuclear muestra gránulos de secreción dispersos que contienen mucinógeno. En las micrografías electrónicas se aprecian microvellosidades cortas en su superficie luminal recubiertas por una fina capa de glicocálix. La región basal del citoplasma es especialmente rica en mitocondrias, que proporcionan abundante energía para la bomba ATPasa Na^+/K^+ presente en la membrana celular basolateral.

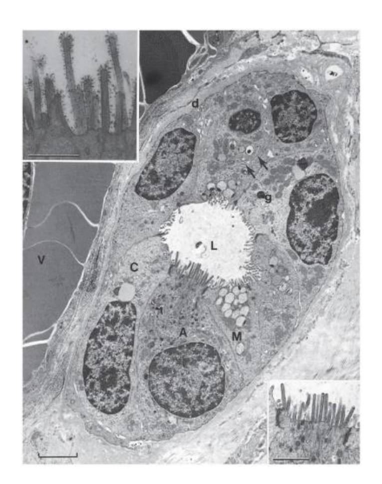


FIG. 18.34 Micrografía electrónica del divertículo de la vesícula biliar humana que muestra las células en cepillo (A) y las células claras (C) del epitelio. *d*, interdigitaciones; *g*, gránulos; *L*, luz; *M*, células claras con gránulos mucoides. Barra = 2 µm. *Detalle superior:* microvellosidades de las células claras. Barra = 0,5 µm. *Detalle inferior:* microvellosidades de las células en cepillo. Barra = 1 µm. (Tomado de Gilloteaux J, Pomerants B, Kelly T. Human gallbladder mucosa ultrastructure: evidence of intraepithelial nerve structures. *Am J Anat.* 1989;184:321-333. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

La lámina propia está formada por un tejido conjuntivo laxo vascularizado que posee abundantes fibras elásticas y de colágeno. En el cuello de la vesícula biliar, la lámina propia alberga glándulas tubuloacinares simples que producen una pequeña cantidad de moco para lubricar la luz de esta región estrechada. La capa fina de músculo liso está formada por fibras orientadas principalmente de forma **oblicua,** mientras que otras están orientadas longitudinalmente. Aunque la adventicia de tejido conjuntivo está unida a la cápsula de Glisson del hígado, puede separarse de él con relativa facilidad. La superficie no unida de la vesícula biliar está revestida por el peritoneo, que le proporciona una serosa lisa de epitelio plano simple.

Conductos extrahepáticos

Los **conductos hepáticos** derecho e izquierdo se unen para formar el **conducto hepático común,** que se une al **conducto cístico,** que deriva de la vesícula biliar. La fusión de estos dos conductos forma el **conducto colédoco,** de 7 a 8 cm de largo, que se fusiona con el conducto pancreático para formar la **ampolla de Vater.** La ampolla se abre en la papila duodenal en la luz del duodeno.

La abertura del conducto colédoco y del conducto pancreático está controlada por un complejo de cuatro esfínteres: el del colédoco, el pancreático, el de la ampolla y el fascículo longitudinal, que en conjunto se denominan ***esfínter de Oddi.*** En la tabla 18.5 se resumen las localizaciones y las funciones de estos músculos.

Tabla 18.5

Esfínter de Oddi y partes que lo forman

Esfínter	**Localización y función**
Esfínter del colédoco	Rodea y controla la región terminal del conducto colédoco para detener el flujo de la bilis hacia el duodeno
Esfínter pancreático	Rodea y controla la porción terminal del conducto pancreático para detener la entrada de los jugos pancreáticos en el duodeno e impide la entrada de bilis en el conducto pancreático
Esfínter de la ampolla	Rodea y controla la ampolla de Vater e impide la entrada de la bilis y los jugos pancreáticos en el duodeno
Fascículo longitudinal	Se localiza en el intervalo triangular delimitado por la ampolla de Vater, el conducto pancreático y el conducto colédoco; facilita la entrada de la bilis en la luz del duodeno

Histofisiología de la vesícula biliar

La vesícula biliar almacena, concentra y libera la bilis; la CCK y la estimulación vagal desencadenan la liberación de la bilis.

Las funciones principales de la vesícula biliar son almacenar, concentrar y liberar la bilis. El hígado fabrica bilis constantemente, que debe hacer su camino hasta la vesícula biliar. Esta actividad requiere que los esfínteres del colédoco, pancreático y de la ampolla puedan mantenerse en una posición cerrada, de manera que la bilis se acumule en el conducto colédoco y el conducto cístico para entrar en la vesícula biliar.

El Na^+ es transportado activamente desde la región basolateral del epitelio cilíndrico simple de la vesícula biliar al espacio extracelular, y es seguido de forma pasiva por el cloruro (Cl^-) y el agua. Para compensar la pérdida de iones intracelulares, los canales iónicos apicales permiten que el Na^+ y el Cl^- entren en las células cilíndricas simples, reduciendo la concentración de sal (NaCl) de la bilis. El requisito del equilibrio osmótico conduce el agua desde la bilis a las células cilíndricas simples, concentrando así la bilis.

La **CCK** es liberada por las células de tipo I (células DNES) del duodeno en respuesta a una comida grasa. Esta molécula entra en contacto con los receptores de CCK en las células del músculo liso de la vesícula biliar y hace que se contraigan de forma intermitente. Al mismo tiempo, el contacto de los receptores de CCK con las células del músculo liso del esfínter de Oddi hace que los músculos del esfínter se relajen. Como resultado, las fuerzas de contracción rítmicas de la vesícula biliar inyectan la bilis en la luz del duodeno. Además, la **acetilcolina,** liberada por las fibras parasimpáticas vagales, estimula la contracción de la vesícula biliar.

Correlaciones clínicas

Los **cálculos biliares (colelitiasis)** son más frecuentes en las mujeres que en los hombres y en la cuarta década de la vida. Aproximadamente el 20% de todas las mujeres y el 8% de todos los hombres tienen cálculos biliares. En general, las personas no son conscientes de su presencia, porque son lo suficientemente pequeños para ser eliminados con el flujo normal de la bilis o demasiado grandes para salir de la vesícula biliar. Cuando entran y se quedan atrapados en los conductos cístico o hepático común, obstruyen el flujo biliar y causan un dolor insoportable. Alrededor del 80% de los cálculos biliares están compuestos por colesterol **(cálculos de colesterol).** La mayoría de los cálculos restantes se forman a partir de la sal de calcio de la bilis, el bilirrubinato de calcio **(cálculos de pigmento)** o una combinación de colesterol y bilirrubinato calcificado. Los cálculos de colesterol son grandes (1-3 cm) y de color amarillo pálido, tienen muchas facetas y no son numerosos. Los cálculos de pigmento son más pequeños (1 cm), negros y ovalados, y se producen en grandes cantidades. Por lo general, ambos tipos son radiolúcidos.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 18.35 a 18.37.

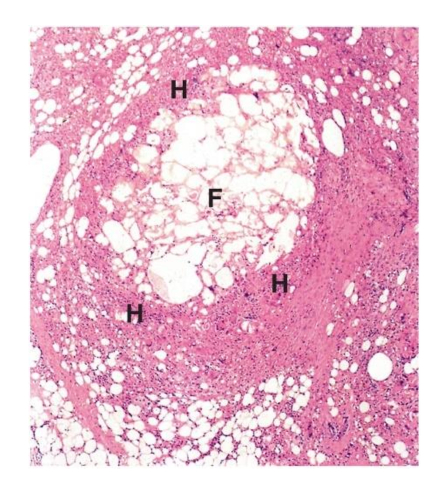


FIG. 18.35 Micrografía del páncreas de un paciente con pancreatitis aguda. Obsérvese el tejido adiposo necrosado (F) que está rodeado por macrófagos (H), cuyo citoplasma está cargado de gotas de lípidos fagocitados. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2010:174.)

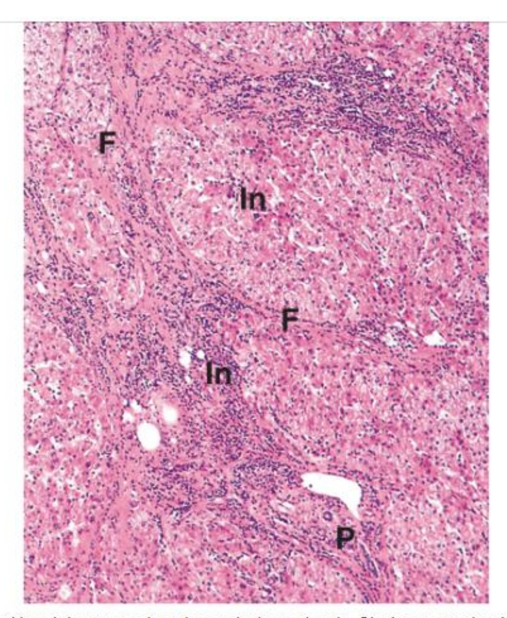


FIG. 18.36 Micrografía de un paciente con hepatitis crónica progresiva y la consiguiente cirrosis. Obsérvese que las áreas portales (P) están invadidas por células inflamatorias, lo que origina áreas de inflamación focal (In) y fibrosis (F), donde las áreas portales están conectadas entre sí por tejido conjuntivo fibroso. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:170)

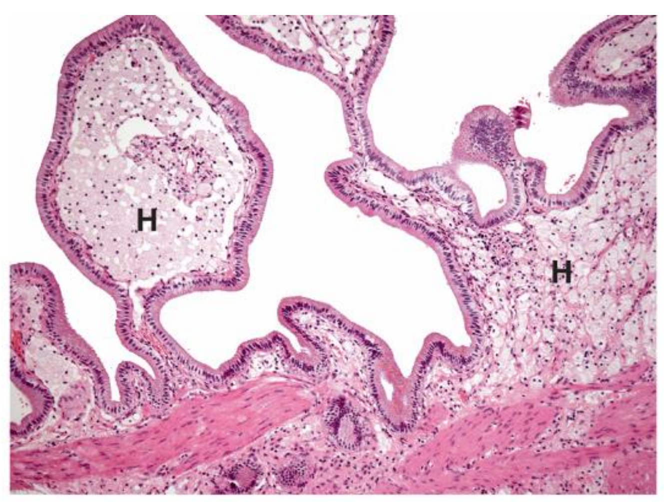


FIG. 18.37 Micrografía de la vesícula biliar de un paciente con colesterolosis, un trastorno que suele acompañarse de cálculos biliares de colesterol. Las características histológicas comprenden depósitos de lípidos, incluido colesterol, en la lámina propia de la vesícula biliar. Obsérvese que la lámina propia está inundada por macrófagos cargados de grasa (H). (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd G. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:174.)



Instrucciones del laboratorio de histología: aparato digestivo, glándulas

Glándulas salivales mayores

Glándula parótida

La glándula parótida es una glándula salival serosa cuya cápsula de tejido conjuntivo emite tabiques de tejido conjuntivo hacia la glándula, dividiéndola en lobulillos. Incluso a bajo aumento, se observa que los acinos de esta glándula están compuestos de una cantidad variable de células con núcleos redondos situados basalmente. La glándula posee numerosos conductos, con una cantidad variable de tejido conjuntivo rodeándolos (v. fig. 18.4, T, Ac, C). A aumento medio, el lobulillo de la glándula parótida revela que una sección del acino se parece a una pizza de *pepperoni,* donde cada corte triangular es la célula acinar y la rodaja de *pepperoni* su núcleo redondo. Los perfiles transversales del conducto estriado se diferencian fácilmente del acino (v. fig. 18.5, Ac, CE).

Glándula sublingual

La glándula sublingual produce una secreción mixta, pero es similar a la parótida en el hecho de que su cápsula forma tabiques de tejido conjuntivo que dividen la glándula en lobulillos. Incluso a bajo aumento, es evidente que las células que componen a los acinos mucosos poseen un citoplasma de aspecto espumoso, con un núcleo aplanado en posición basal, de modo que la sección del acino se asemeja a una pizza de anchoas. Muchos de los acinos mucosos presentan una semiluna serosa (v. fig. 18.6, TC, T, AM, *flechas*). A aumento medio, los tabiques de tejido conjuntivo se ven mejor y las células acinares de los acinos mucosos presentan vesículas de secreción vacías que le dan al citoplasma un aspecto espumoso. Obsérvense las membranas celulares que separan las células de los acinos entre sí. Los núcleos redondos y el citoplasma homogéneo de las células de las semilunas serosas son claramente evidentes. Los perfiles transversales de los conductos estriados se distinguen fácilmente de los elementos secretores (v. fig. 18.7, TC, T, AM, *puntas de flecha, flechas,* CE).

Glándula submandibular

La glándula submandibular produce una secreción mixta y se parece a la glándula sublingual en el hecho de que su cápsula forma tabiques de tejido conjuntivo que dividen la glándula en lobulillos. Un rasgo distintivo de la glándula submandibular es que posee muchos menos acinos mucosos que serosos. El componente más característico de la glándula submandibular es que posee un número mucho mayor de perfiles de conductos estriados que las glándulas parótida y sublingual. La práctica totalidad de los acinos mucosos están revestidos de una semiluna serosa (v. fig. 18.8, T, AS, SS, M). A aumento medio, los conductos estriados aún constituyen un gran porcentaje del área total. Se aprecian claramente los acinos mucosos recubiertos por semilunas serosas. Además, hay muchos acinos serosos (v. fig. 18.9, CE, AM, SS, AS). A gran aumento se evidencian claramente los núcleos planos de las células que componen a los acinos mucosos y los núcleos redondos de las células de los acinos serosos. Los componentes serosos de la glándula submandibular, ya sean acinos serosos o semilunas serosas, superan en número a los componentes mucosos de esta glándula. Obsérvense los perfiles transversales de un conducto estriado (v. fig. 18.10, *puntas de flecha, flechas,* AS, SS, AM, CE).

Páncreas

A bajo aumento, resulta sencillo encontrar las áreas del páncreas que muestran sus componentes exocrinos, los acinos serosos y sus conductos excretores, así como sus componentes endocrinos, los islotes de Langerhans (v. fig. 18.12, Ac, C, IL). A veces se evidencian a gran aumento las células centroacinares, células pálidas en el centro del acino seroso (v. fig. 18.13, CC, AS). También se selecciona otra micrografía a gran aumento del páncreas para mostrar los conductos intercalados formados por las células centroacinares, que liberan la secreción exocrina de las células acinares del acino a los conductos intralobulillares (v. fig. 18.14, *flechas,* Ac, CIL, *puntas de flecha*).

Hígado

Como el hígado de cerdo posee elementos de tejido conjuntivo que rodean por completo al lobulillo, es una buena forma de empezar a aprender la histología del hígado humano. Obsérvese que, en esta micrografía a muy bajo aumento, la morfología hexagonal del lobulillo clásico está claramente delimitada por tabiques de tejido conjuntivo Son claramente distinguibles las áreas portales en las regiones donde contactan entre sí los tres lobulillos clásicos y la vena central en el centro del lobulillo clásico (v. fig. 18.18, T, AP, VC). A aumento medio se reconocen fácilmente el área portal, la vena porta, la arteria hepática, el conducto biliar y un vaso linfático. También son claramente evidentes los hepatocitos y los sinusoides (v. fig. 18.19, VP, AH, CB, *flecha,* H, Si). Incluso a bajo aumento, en un lobulillo clásico en torno a su vena central, pueden verse claramente los sinuosides, situados entre los cordones de hepatocitos. Puesto que al perro del que se extrajo este tejido se le inyectó tinta china antes de ser sacrificado, sus células de Kupffer están llenas de partículas de tinta fagocitadas, lo que las hace muy visibles (v. fig. 18.20, VC, Si, CH, CK). A aumento medio se ilustran bien las células de revestimiento epiteliales de la vena central, al igual que los sinusoides entre los cordones de hepatocitos (v. fig. 18.21, *flecha,* VC, Si, H). Los canalículos biliares son canales estrechos creados por los dominios laterales de los hepatocitos adyacentes. Estos canales continuos diminutos liberan su bilis hacia los canales de Hering, desde los cuales entra la bilis en los conductos biliares (v. fig. 18.23, *puntas de flecha, flechas,* CB). Una micrografía a bajo aumento del hígado de un perro al que se le inyectó tinta china antes de sacrificarlo muestra los sinusoides, localizados entre los cordones adyacentes de hepatocitos, confluyendo en la vena central. Todas las manchas oscuras representan células de Kupffer que fagocitaron partículas de tinta china. Obsérvese un conducto biliar en la periferia de este lobulillo hepático clásico (v. fig. 18.24, H, *flechas,* VC, CK). A gran aumento de un lobulillo hepático similar se aprecian los núcleos grandes de los hepatocitos y los sinusoides hepáticos tapizados de células de revestimiento endoteliales, así como células de Kupffer que fagocitaron partículas de tinta china (v. fig. 18.25, N, Si, CK).

Vesícula biliar

Una micrografía de muy bajo aumento de una vesícula biliar vacía muestra que posee una mucosa sumamente plegada que se aplana cuando su luz se llena de bilis. La mucosa está compuesta de un epitelio cilíndrico simple y tejido conjuntivo laxo. La muscular externa, o simplemente, la muscular de la vesícula biliar, está dispuesta de forma oblicua y recubierta de adventicia donde se adhiere al hígado y de una serosa en su cara libre (v. fig. 18.32, *flechas,* L, E, TC, ME). A aumento medio de la vesícula biliar vacía se aprecia su mucosa sumamente plegada, y su luz está tapizada por epitelio cilíndrico simple (v. fig. 18.33, E).

Preguntas de revisión

1. Un paciente acude al pediatra por parotiditis, ¿cuál de las glándulas salivales siguientes es la afectada con más probabilidad?

    a. glándula sublingual
    b. glándulas de von Ebner
    c. glándulas de Blandin-Nuhn
    d. glándula submandibular
    e. glándula parótida.

2. El acino de Rappaport:

    a. tiene una forma hexagonal sólida
    b. está asociado al flujo sanguíneo
    c. está asociado al flujo biliar
    d. posee una vena central en su centro
    e. recibe sangre de la vena sublobulillar

3. Un paciente con síndrome de Verner-Morrison presenta:

    a. polidipsia
    b. polifagia
    c. adenoma
    d. poliuria
    e. polimialgia

4. Un paciente con una neoplasia maligna que le provoca una hiperproducción de HCl padece un tumor de una de las células siguientes, ¿cuál?

    a. células alfa
    b. células beta
    c. células delta
    d. células G
    e. células PP

5. Una célula del páncreas posee proteínas específicas que se unen a la secretina. ¿Cuál de las siguientes es la respuesta correcta a esta afirmación?

    a. son proteínas periféricas y provocan la liberación de glucagón
    b. son proteínas periféricas y provocan la liberación de insulina
    c. son proteínas integrales y provocan la liberación de líquido rico en enzimas
    d. son proteínas integrales y provocan la liberación de líquido pobre en enzimas
    e. son proteínas integrales y provocan la secreción de polipéptido pancreático

6. Un paciente con enfermedad de Wilson presenta anillos corneales. El problema es que el paciente no puede:

    a. eliminar urea
    b. eliminar cobre
    c. sintetizar bilirrubina
    d. conjugar ácido cólico
    e. detoxificar toxinas

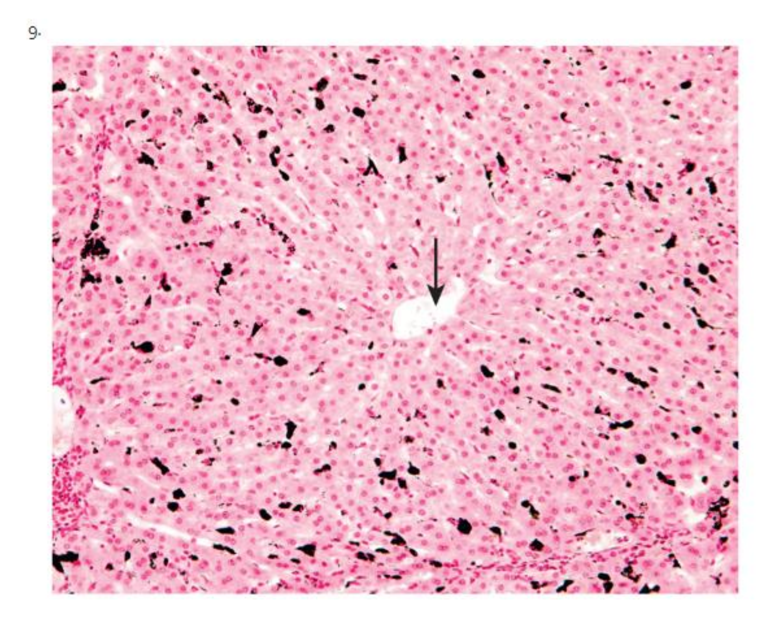
7. La saliva primaria:

    a. es fabricada por las células acinares del acino secretor
    b. está formada en la luz de los conductos intercalados
    c. está modificada por semilunas serosas
    d. está formada en la luz de los conductos estriados
    e. entra en la cavidad bucal

8. Una paciente lleva tomando barbitúricos mucho tiempo y ha desarrollado tolerancia a estas sustancias porque:

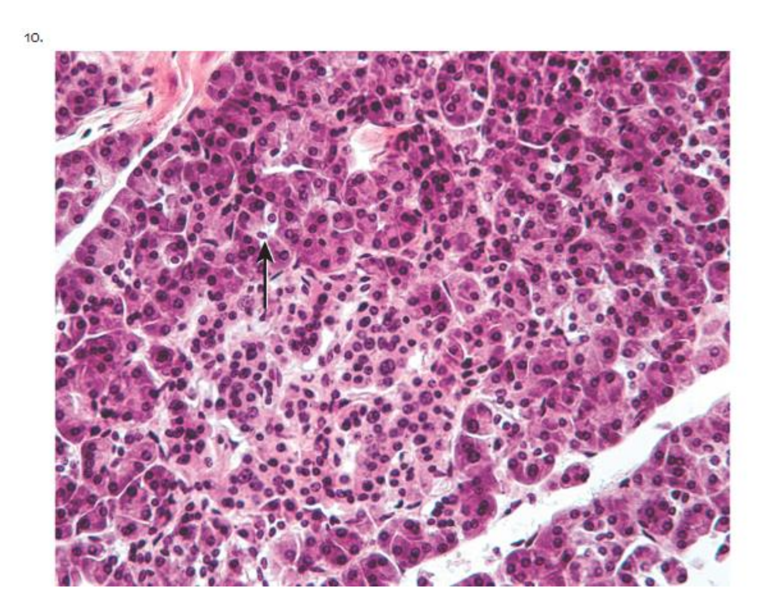
a. el hígado ha aumentado de tamaño
b. el número de hepatocitos ha aumentado
c. las oxidasas de función mixta ha disminución
d. los hepatocitos han desarrollado más RER
e. los hepatocitos han desarrollado más REL

9.



La punta de la flecha se localiza en:
a. el espacio de Disse
b. el conducto biliar
c. el área portal
d. la vena central
e. el seno hepático

10.



¿Dónde está apuntando la punta de la flecha?

a. Célula acinar
b. Célula beta
c. Célula alfa
d. Célula centroacinar
e. Célula delta

Respuestas

1. E. La parotiditis, una infección vírica dolorosa que aparece normalmente en los niños, afecta a la glándula parótida, aunque en ocasiones pueden verse afectadas otras glándulas salivales. Las glándulas de von Ebner y de Blandin-Nuhn son glándulas salivales menores que no se ven afectadas por el paramixovirus que causa la parotiditis.
2. B. El acino de Rappaport es un lobulillo hipotético del hígado que se divide en tres regiones y se basa en el flujo sanguíneo al hígado. El lobulillo clásico que contiene la vena central en su centro se considera un hexágono sólido. El lobulillo portal se basa en el flujo de la bilis desde el hígado. La vena central del lobulillo clásico transporta su sangre hasta la vena sublobulillar.
3. C. Un paciente con síndrome de Verner-Morrison (cólera pancreático) tiene una diarrea acuosa explosiva que provoca hipopotasemia e hipoclorhidria. Se debe a la fabricación excesiva de la hormona péptido intestinal vasoactivo por un adenoma de las células D_1 de los islotes de Langerhans que producen esta hormona. La polidipsia, la polifagia y la poliuria son signos de diabetes tipo 1. La polimialgia es una enfermedad de individuos de edad avanzada y se caracteriza por rigidez dolorosa de los músculos de las caderas, los hombros y el cuello.
4. D. Un paciente con un tumor de células G produce demasiada gastrina, lo que provoca una producción excesiva de ácido clorhídrico. Las células alfa producen glucagón; las células beta producen insulina; las células delta son de dos tipos, células D que producen somatostatina y células D_1 que producen péptido intestinal vasoactivo, y las células PP que producen polipéptido pancreático.
5. D. Un paciente con un tumor de células G produce demasiada gastrina, lo que provoca una producción excesiva de ácido clorhídrico. Las células alfa producen glucagón; las células beta producen insulina; las células delta son de dos tipos, células D que producen somatostatina y células D_1 que producen péptido intestinal vasoactivo, y las células PP que producen polipéptido pancreático.
6. B. La enfermedad de Wilson es un trastorno hereditario en el cual el hígado no puede eliminar el cobre transfiriéndolo a la bilis. La acumulación de cobre en el hígado produce cirrosis; en el cerebro, altera la función cerebral normal, causando temblores, afasia e incluso psicosis. Si no se trata, el cuadro puede ser mortal, pero los quelantes, como la penicilamina, se unen al cobre y facilitan su eliminación del cuerpo. El hígado de este paciente puede seguir eliminando urea; forma bilirrubina, un bioproducto de la degradación de la hemoglobina; conjuga el ácido cólico para formar sales biliares y puede detoxificar toxinas.
7. A. La saliva primaria es fabricada por las células del acino secretor y las semilunas serosas. No es modificada por las semilunas serosas ni por el conducto intercalado. Es modificada por el conducto estriado, pero no se forma en él. La saliva primaria modificada por el conducto estriado se conoce como *saliva secundaria* y es la que entra en la cavidad bucal, no la saliva primaria.
8. E. Una paciente desarrolla tolerancia farmacológica porque sus hepatocitos desarrollan más REL en el cual se produce la detoxificación de fármacos al aumentar la cantidad de oxidasas de función mixta. Los hígados de estos pacientes no aumentan de tamaño y su número de hepatocitos permanece constante. Su RER no aumenta de tamaño ni está implicado en la detoxificación de fármacos.
9. D. La zona clara en la punta de la flecha es la vena central evidenciada por cordones radiales de hepatocitos que bordean los senos hepáticos. El espacio de Disse, una zona muy estrecha entre las células de revestimiento sinusoidales y los hepatocitos, apenas es visible al microscopio óptico. Los conductos biliares se localizan en la zona portal y poseen un epitelio cúbico simple. La zona portal, una región de tejido conjuntivo situada donde contactan entre sí los tres lobulillos clásicos, aloja una rama de la arteria hepática, la vena porta, el conducto biliar y un vaso linfático.
10. D. La punta de la flecha señala a una célula centroacinar, el inicio del sistema de conductos del páncreas exocrino. Las células acinares son mucho más basófilas que las células centroacinares y rodean estas últimas. Las células beta, alfa y delta pertenecen al islote de Langerhans, un grupo de células de tinción más clara inmediatamente por debajo de la flecha.

19: Aparato urinario

Los dos riñones no solo eliminan bioproductos tóxicos procedentes del metabolismo de la sangre formando la **orina,** sino que también **conservan** sales, glucosa, aminoácidos, proteínas, agua y otras sustancias esenciales para el cuerpo. Los riñones ayudan igualmente a regular la **presión arterial,** la **hemodinámica** y el **equilibrio ácido-base** del organismo. La orina sale de los riñones hacia los dos **uréteres** y llega a un órgano de almacenamiento: la **vejiga urinaria.** Durante la micción, la vejiga urinaria se vacía a través de la **uretra,** que elimina la orina del organismo. Los riñones desempeñan además una función endocrina en la que sintetizan **renina, eritropoyetina** y **prostaglandinas.** Por otra parte, convierten una forma circulante no muy activa de la vitamina D_3 **(25-OH-vitamina D_3)** en la vitamina activa, conocida como ***calcitriol* (1,25-[OH]$_2$-vitamina D_3).** Los riñones también son capaces de sintetizar glucosa a partir de otras fuentes que no sean los hidratos de carbono mediante el proceso conocido como ***gluconeogénesis.*** Aunque el hígado suele ser la localización habitual para la gluconeogénesis, en caso de necesidad, los riñones pueden igualar la capacidad del hígado para producir glucosa.

Ingesta y pérdida de agua por el organismo

Cada día una persona ingiere aproximadamente 2,1 l de agua que obtiene en forma de líquido y a partir del contenido acuoso de los alimentos. La células del cuerpo generan otros 200 ml mediante la oxidación de los hidratos de carbono.

El agua se pierde de la siguiente manera: pérdidas inconscientes, por el sudor, por las heces y renales.

- La **pérdida inconsciente de agua** se produce de dos formas:
    - Por la respiración, un individuo pierde unos 350 ml de agua cada día.
    - Por la difusión a través de la piel, un individuo pierde unos 350 ml de agua cada día.
- La **pérdida de agua debida a la sudoración** supone solo unos 100 ml diarios, pero esto puede variar como consecuencia de las condiciones meteorológicas y de la actividad física. De hecho, durante el ejercicio intenso la pérdida puede llegar incluso a los 10 l diarios.
- La **pérdida de agua por las heces** es de unos 100 ml diarios.
- La **pérdida de agua a través de los riñones** asciende a unos 1.400 ml diarios.

Por consiguiente, el agua que se pierde (2,3 l) equivale a la cantidad de agua que ingiere un individuo (2,3 l), y los riñones se encargan de regular la pérdida de agua por la orina para poder garantizar un equilibrio hídrico. Dado que los riñones desempeñan un papel tan importante en el equilibrio hídrico del organismo, dedicaremos gran parte de este capítulo a describir la estructura y las funciones de estos.

Riñón

Los riñones presentan una zona cóncava, denominada hilio, en la que el uréter, la vena renal, la arteria renal y los vasos linfáticos atraviesan el riñón.

Los **riñones** son dos órganos grandes, de color rojizo, con forma de judía, de aproximadamente 11 cm de largo, 4 a 5 cm de ancho y 2 a 3 cm de grosor. Están insertados en la grasa perirrenal situada retroperitonealmente de la pared abdominal posterior, con su borde convexo lateralmente y su **hilio** cóncavo con una orientación medial. Debido a la posición del hígado, el riñón derecho está situado aproximadamente 1 a 2 cm por debajo del izquierdo. Las ramas de la arteria y la vena renales, los vasos linfáticos y el uréter penetran en cada riñón a través de su hilio. El uréter surge de esta zona y forma la **pelvis renal;** una extensión del hilio llena de grasa, el **seno renal,** presiona más profundamente al riñón.

El riñón está cubierto por una poco adherente y delgada **cápsula,** constituida por una capa externa de tejido conjuntivo colagenoso, denso e irregular, con **fibroblastos** y algunas fibras elásticas, y una capa interna compuesta principalmente por células **mioepiteliales.**

Generalidades de la estructura del riñón

El riñón se subdivide en una corteza externa y una médula interna.

En un corte sagital, se observa a simple vista que el riñón tiene una **corteza** externa estrecha y una **médula** interna más ancha (fig. 19.1). La región cortical es de color pardo oscuro y de aspecto granular, mientras que la médula contiene al menos 8, pero generalmente más de 12 regiones estriadas, discretas, de color pálido y con forma piramidal, las **pirámides renales.** La base de cada una de esas pirámides se orienta hacia la corteza y constituye el límite corticomedular, mientras que el vértice, conocido como **papila renal,** apunta al hilio. El vértice está perforado por unas 20 aberturas de los **conductos de Bellini.** Esta región parecida a una criba de la papila renal recibe el nombre de **zona cribiforme.** La papila renal está rodeada por un espacio con forma cupular, el **cáliz menor,** el cual al unirse a otros dos o tres cálices menores vecinos se abre en un **cáliz mayor.** Los tres o cuatro cálices mayores constituyen espacios más amplios que drenan en la **pelvis renal,** la región expandida del segmento proximal del uréter. Las pirámides vecinas están separadas unas de otras por un material parecido al de la corteza: las **columnas corticales** (de Bertin).

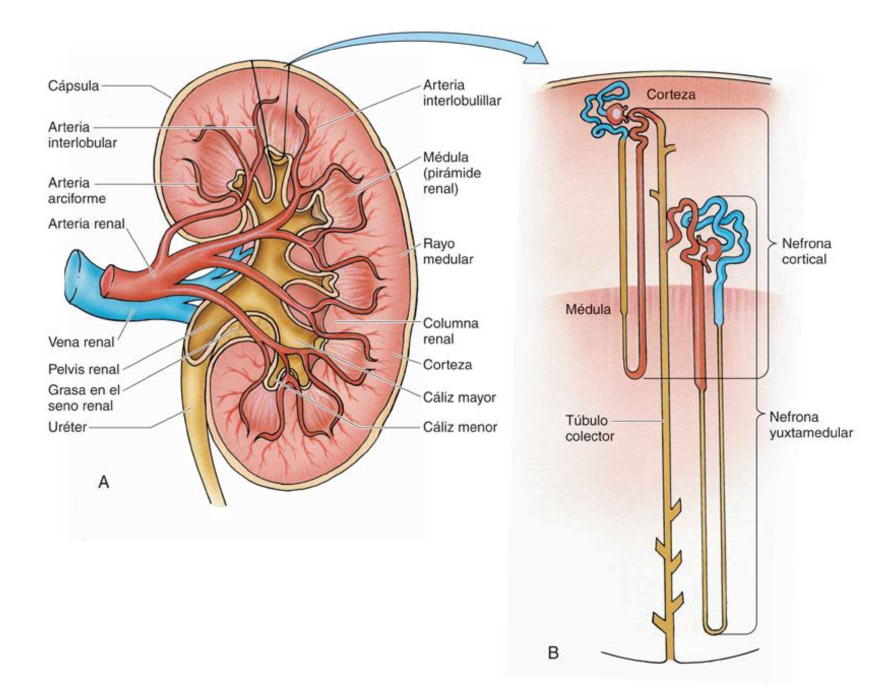


FIG. 19.1 El riñón. (A) Diagrama esquemático de un riñón seccionado por la mitad que muestra su morfología y circulación. (B) Organización de las nefronas corticales y yuxtamedulares. (C) Túbulo urinífero y su vascularización y drenaje. La nefrona yuxtamedular penetra en la médula mucho más que la nefrona cortical.

La parte de la corteza que recubre la base de cada pirámide recibe el nombre de **arco cortical.** En el examen macroscópico hay tres tipos de estructuras en la corteza: 1) gránulos rojos y puntiformes, los **corpúsculos renales;** 2) túbulos contorneados, el **laberinto cortical,** y 3) estriaciones longitudinales, los **senos medulares,** prolongaciones corticales de las estructuras localizadas en las pirámides renales.

Cada pirámide renal, con su arco y columnas corticales correspondientes, constituye un **lóbulo renal.** Por consiguiente, el riñón humano es un órgano multilobulado. Se considera que cada rayo medular junto con la parte del laberinto cortical que lo rodea representa un **lobulillo** renal (limitado por las **arterias interlobulillares**), que se prolonga hacia la médula formando una estructura cónica, más ancha en la corteza y más estrecha cerca de la papila renal.

Correlaciones clínicas

1. Los lóbulos renales están marcados durante el desarrollo fetal por profundas hendiduras, pero esta característica se oblitera normalmente en los adultos. Cuando esta lobulación perdura tras la infancia provoca un cuadro clínico conocido como **riñón lobulado.**
2. Otra anomalía del desarrollo renal es la enfermedad **renal poliquística (ERPQ),** la cual presenta rasgos morfológicos variables en función de su gravedad. Consiste en la aparición de quistes de paredes delgadas tanto en la superficie del riñón como en su interior. Según la National Kidney Foundation, aproximadamente 600.000 personas padecen esta enfermedad en EE. UU., con una distribución equivalente entre hombres y mujeres. El 50% de la población diagnosticada de ERPQ desarrolla insuficiencia renal a la edad de 60 años. Esta incidencia aumenta hasta el 60% a los 70 años y los factores de riesgo son el género (los varones tienen más riesgo que las mujeres), la hipertensión, la presencia de proteinuria o hematuria, y las mujeres con cuatro o más gestaciones que padecen también hipertensión. Actualmente no hay curación para la ERPQ. No obstante, la Food and Drug Administration estadounidense ha aprobado recientemente un nuevo fármaco, el tolvaptán, diseñado para reducir la tasa de ERPQ en los pacientes con la variante autosómica dominante de la enfermedad.

Túbulos uriníferos

El túbulo urinífero es la unidad funcional del riñón y está formado por una nefrona y el túbulo colector.

El **túbulo urinífero,** una estructura muy contorneada que modifica el líquido que pasa por su interior para formar la **orina** como producto final, es la unidad funcional del riñón. Consta de dos partes: la **nefrona** y el **túbulo colector** (v. fig. 19.1), cada uno con un origen embriológico diferente. Cada riñón contiene aproximadamente 1,3 millones de nefronas, varias de las cuales drenan en un mismo túbulo colector. Varios túbulos colectores se unen en la parte más profunda de la médula formando conductos crecientemente mayores. Los conductos de mayor tamaño o **conductos de Bellini** atraviesan la papila renal a nivel de la zona cribiforme.

Los túbulos uriníferos están muy condensados, por lo que hay muy poco espacio para el **estroma** de tejido conjuntivo, el cual está separado por una **lámina basal** intermedia. Gran parte del estroma está ocupado por una rica red vascular. Más adelante, en este mismo capítulo, describiremos las relaciones funcionales que existen entre la vascularización y los túbulos uriníferos.

Nefrona

Hay dos tipos de nefronas, dependiendo de la localización de sus corpúsculos renales y de la longitud de su asa de Henle.

En el riñón humano pueden identificarse dos tipos de nefronas: 1) las **nefronas corticales,** más cortas, que se subdividen en dos grupos, nefronas superficiales y corticales medias, ninguna de las cuales penetra mucho en la médula, y 2) las **nefronas yuxtamedulares,** cuyo corpúsculo renal se localiza en la corteza (a nivel de la unión corticomedular) y cuyos

segmentos tubulares penetran en la médula (v. fig. 19.1). La localización de estos dos tipos de nefronas, la composición celular de sus distintas regiones y el alineamiento específico de unas regiones en relación con otras permiten subdividir la médula en una **médula externa (zona externa)** y una **médula interna (zona interna).** La médula externa se subdivide a su vez en una **franja externa** y una **franja interna.** Las regiones de la médula se ilustran en la figura 19.1C (obsérvese que las partes de los riñones tienen más de una denominación; como esto puede llevar a confusión, en la tabla 19.1 se enumeran los nombres alternativos). A menos que se especifique lo contrario, todas las descripciones que incluimos en este libro hacen referencia a las nefronas yuxtamedulares, aunque solo representan el 15% del total.

Tabla 19.1

Nombres alternativos de diversas estructuras renales

Nombre común	Nombres alternativos
Médula externa	Zona externa
Médula interna	Zona interna
Columna cortical	Columna cortical de Bertin
Espacio de Bowman	Espacio urinario
Proceso primario del podocito	Proceso mayor del podocito
Pedicelo	Proceso secundario del podocito
Ultrafiltrado	Ultrafiltrado glomerular
Túbulo contorneado proximal	Parte contorneada del túbulo proximal
Rama descendente gruesa del asa de Henle	Parte recta del túbulo proximal
Rama ascendente gruesa del asa de Henle	Parte recta del túbulo distal
Túbulo contorneado distal	Parte contorneada del túbulo distal
Células mesangiales extraglomerulares	Polkissen; células lacis; almohadillas polares
Túbulos colectores corticales	Túbulos colectores
Túbulos colectores medulares	Túbulos colectores
Conductos de Bellini	Túbulos colectores papilares
Vasos rectos	Arteriolas y venas rectas

Cada una de las nefronas yuxtamedulares tiene una longitud de unos 40 mm y sus componentes han evolucionado para poder cumplir determinadas funciones fisiológicas. La **cápsula de Bowman,** con su glomérulo correspondiente, filtra el líquido procedente de la circulación sanguínea. Los siguientes segmentos tubulares de la nefrona (es decir, el **túbulo proximal,** las **ramas delgadas del asa de Henle** y el **túbulo distal**) modifican el filtrado para formar la orina.

Correlaciones clínicas

Dado que las nefronas son incapaces de regenerarse a medida que una persona envejece, hay una disminución de su número con la edad. Se ha publicado que a partir de la mediana edad (aproximadamente 40 años) se produce una pérdida anual del 1% de las nefronas, de manera que una persona de 75 años tiene un 35% menos de las que tenía a los 40 años. Afortunadamente, el resto de las nefronas compensan y se adaptan a esta reducción y, siempre que las condiciones sean las normales, son capaces de mantener un estado fisiológico normal.

Corpúsculo renal

El corpúsculo renal está formado por un manojo de capilares, el glomérulo, rodeado por la cápsula de Bowman.

El **corpúsculo renal** es una estructura redonda-ovalada de unos 200 a 250 µm de diámetro, constituida por un conjunto de capilares, el **glomérulo,** que se invagina hacia la **cápsula de Bowman,** un extremo proximal dilatado de la nefrona con forma de saco ciego (figs. 19.2 a 19.5). Durante el desarrollo, los capilares quedan rodeados por el extremo ciego de la nefrona tubular, casi como si los dedos de una mano empujasen hacia el extremo de un globo hinchado. Debido a ello, el espacio en el interior de la cápsula de Bowman, conocido como **espacio de Bowman (espacio urinario),** disminuye de volumen. El glomérulo está en estrecho contacto con la **capa visceral de la cápsula de Bowman,** constituida por células epiteliales modificadas denominadas **podocitos.** La pared externa que rodea el espacio de Bowman, formada por células epiteliales planas simples (rodeada por una delgada lámina basal), constituye la **capa parietal de la cápsula de Bowman** (v. figs. 19.3 a 19.5).

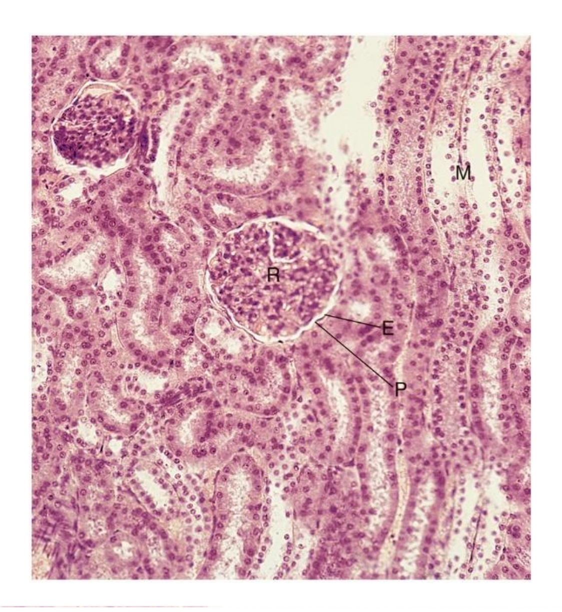


FIG. 19.2 Micrografía de la corteza renal de un mono en la que se distinguen los corpúsculos renales (R), el rayo medular (M) y los cortes transversales de los túbulos uriníferos. Se identifica claramente una parte del espacio urinario (E) en la periferia del corpúsculo renal, limitado por el epitelio plano simple que constituye la capa parietal (P) de la cápsula de Bowman (×132).

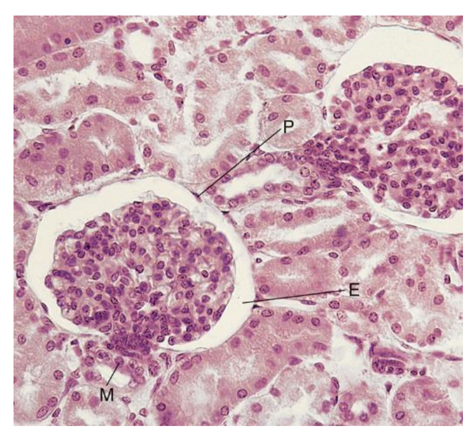


FIG. 19.3 Micrografía de un corpúsculo renal de mono rodeado por cortes transversales de túbulos proximales y distales. Se distinguen claramente la mácula densa (M) y la capa parietal (P) de la cápsula de Bowman alrededor del espacio claro, una parte del espacio urinario (E) (×270).

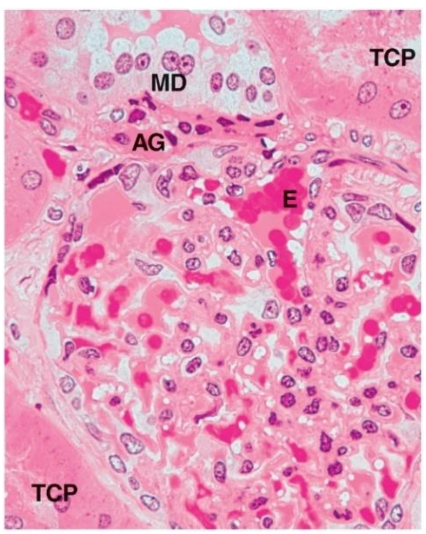


FIG. 19.4 Micrografía a gran aumento de un corpúsculo renal que muestra los eritrocitos (E) en el glomérulo. También muestra la arteriola glomerular (AG) aferente del polo vascular en íntima asociación de la porción de la mácula densa (MD) del túbulo distal. También están etiquetados los perfiles transversales del túbulo contorneado proximal (TCP) (×540).

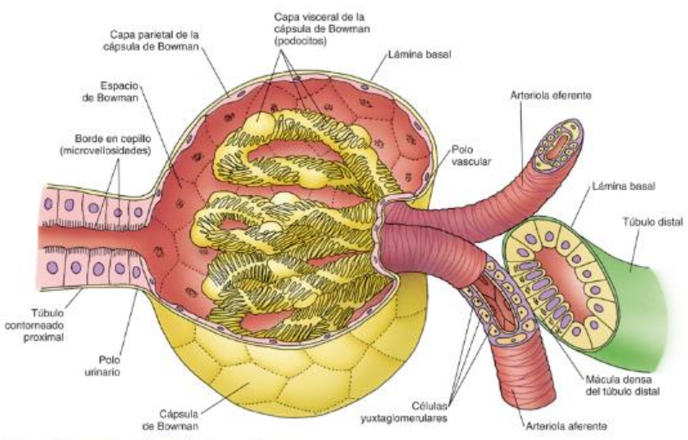


FIG. 19.5 Diagrama de un corpúsculo renal y su aparato yuxtaglomerular.

La región por la que los vasos que irrigan y drenan el glomérulo entran y salen de la cápsula de Bowman recibe el nombre de **polo vascular,** mientras que la región que sigue a continuación entre el corpúsculo renal y el túbulo proximal y que drena el espacio de Bowman se conoce como **polo urinario.** El glomérulo está irrigado por la **arteriola glomerular aferente,** una rama corta y recta de la **arteria interlobulillar,** y drena a través de la **arteriola glomerular eferente.** Aunque el diámetro externo de la arteriola aferente es mayor que el de la arteriola eferente, sus diámetros luminales son aproximadamente iguales. Es importante señalar que el glomérulo es un lecho capilar irrigado y drenado por arteriolas; el lector debe recordar que la mayoría de los lechos capilares están alimentados por arteriolas y drenados por vénulas. La arteriola glomerular eferente ofrece mayor resistencia al flujo sanguíneo que la vénula. Por lo tanto, la presión arterial en el glomérulo es mayor que en otros lechos capilares. El filtrado que sale del glomérulo penetra en el espacio de Bowman a través de una compleja **barrera de filtración** formada por la pared endotelial del capilar glomerular, la lámina basal y la capa visceral de la cápsula de Bowman.

Glomérulo

El glomérulo está formado por un manojo de capilares fenestrados que reciben sangre de la arteriola glomerular aferente y drenan a través de la arteriola glomerular eferente.

El **glomérulo** está compuesto por varios manojos de capilares anastomosados que nacen de las ramas de la arteriola glomerular aferente. El componente conjuntivo de la arteriola aferente no penetra en la cápsula de Bowman y las células del tejido conjuntivo se sustituyen por un tipo de células especializadas de origen muscular liso conocidas como **células mesangiales.** Hay dos grupos de células mesangiales, ambas con origen en el músculo liso. Las **células mesangiales extraglomerulares** se localizan en el polo vascular, mientras que las **células mesangiales intraglomerulares,** similares a pericitos, se sitúan en el interior del corpúsculo renal (figs. 19.6 y 19.7).

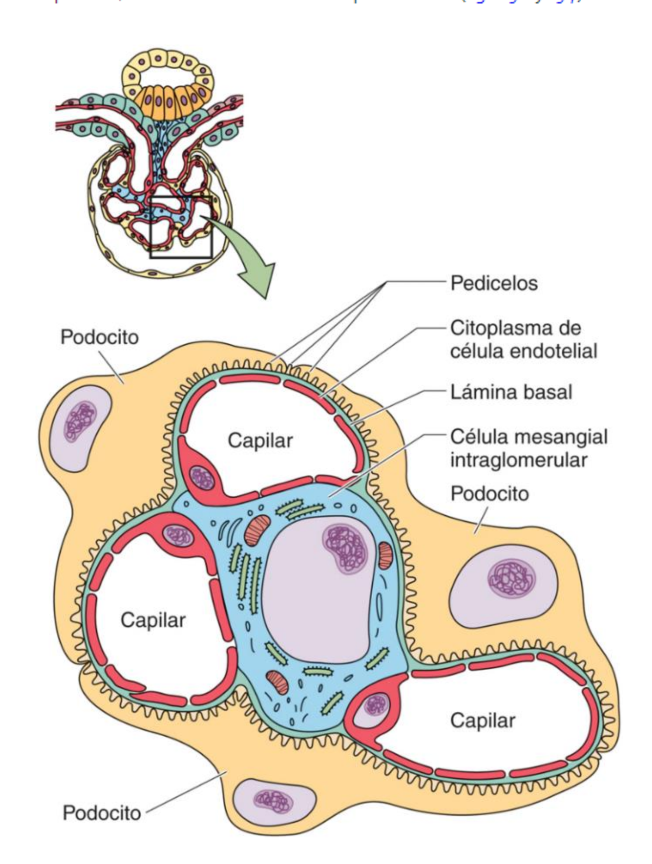


FIG. 19.6 Relación entre la célula mesangial intraglomerular, los podocitos y el glomérulo.



FIG. 19.7 Micrografía electrónica de una zona del glomérulo renal humano que contiene eritrocitos (×4.594). Se aprecia la asociación entre la célula mesangial intraglomerular y los podocitos alrededor de los capilares glomerulares. *E,* célula endotelial; *EB,* espacio de Bowman; *LC,* luz capilar; *M,* células mesangiales; *P,* podocito. (Tomado de Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)

Las células mesangiales intraglomerulares son fagocíticas e intervienen en la reabsorción de la lámina basal, pero demuestran su origen muscular liso porque pueden contraerse y expresan receptores para sustancias vasoconstrictoras, como la **angiotensina II** y el **péptido natriurético auricular.** Cuando estas sustancias se unen a sus receptores, las células mesangiales reducen el flujo sanguíneo a través del glomérulo. Los dos tipos de células mesangiales sintetizan además distintas citocinas, como interleucina 1, endotelinas, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y prostaglandina E_2 (PGE_2), así como la matriz mesangial. Por otra parte, proporcionan soporte físico a los capilares glomerulares junto con los podocitos y la membrana basal glomerular. El glomérulo está formado por capilares fenestrados (fig. 19.8; v. figs. 19.6 y 19.7), cuyas células endoteliales están muy poco desarrolladas, excepto en la región que contiene el núcleo; sus fenestraciones *no suelen estar cubiertas* por un diafragma. Los poros son grandes y su diámetro oscila entre 70 y 90 nm. Gracias a ello, estos capilares actúan como una barrera únicamente para los elementos formes de la sangre y para las macromoléculas que tienen un diámetro mayor que el de las fenestraciones (p. ej., albúmina, 69.000 Da). Estas células endoteliales poseen canales de acuaporina 1 en su membrana celular y secretan citocinas, como el óxido nítrico (NO) y PGE_2.

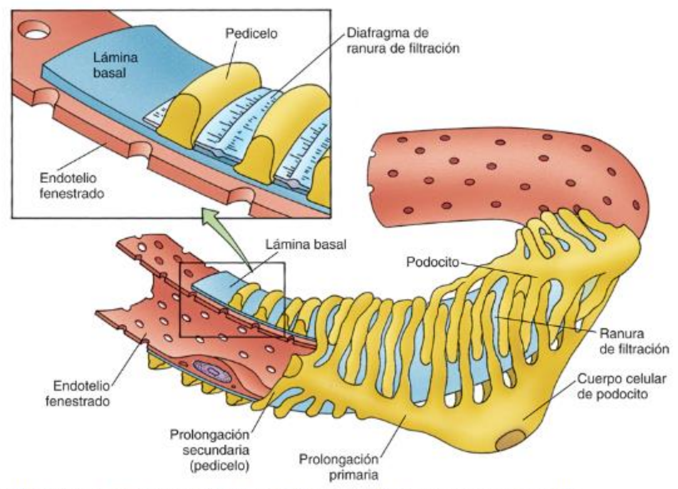


FIG. 19.8 Diagrama esquemático de la relación entre el glomérulo, los podocitos, los pedicelos y las láminas basales.

Lámina basal

El glomérulo está revestido por una lámina basal glomerular (espesor ~300 nm), que consta de tres capas (v. figs. 19.7 y 19.8). La lámina media, o **lámina densa,** tiene un espesor aproximado de 100 nm y está compuesta por colágeno de tipo IV. Sin embargo, no contiene el tipo habitual formado por las cadenas α_1 y α_2 presentes en la lámina densa de las láminas basales de otras regiones del cuerpo, sino por cadenas α_3, α_4 y α_5. A ambos lados de la lámina densa se encuentran unas láminas de menor densidad electrónica, las **láminas raras,** que contienen **laminina, fibronectina** y proteoglicanos polianiónicos muy hidratados y ricos en **heparán-sulfato,** perlecano y agrina. Algunos autores hablan de una **lámina rara interna,** situada entre las células endoteliales de los capilares y la lámina densa, y una **lámina rara externa,** entre la lámina densa y la capa visceral de la cápsula de Bowman. La fibronectina y la laminina ayudan a los pedicelos y a las células endoteliales a mantener su inserción en la lámina densa.

Correlaciones clínicas

Mutaciones en las cadenas α_3 y α_4 del colágeno de tipo IV dan lugar al **síndrome de Alport,** que se distingue por una pérdida auditiva, problemas visuales y nefritis con hematuria microscópica. A menudo, los pacientes con síndrome de Alport desarrollan insuficiencia renal y pueden necesitar en última instancia un trasplante de riñón. La variante más frecuente del síndrome de Alport está ligada al cromosoma X; por lo tanto, afecta más a los varones que a las mujeres, que suelen ser portadoras, pero presentan hematuria. Los varones suelen fallecer de insuficiencia renal, pero en las mujeres es poco habitual, a menos que tengan mutaciones en ambos cromosomas X. La variante menos frecuente del síndrome de Alport se hereda con un patrón autosómico recesivo (cromosoma 2), que los convierte en portadores del síndrome. Si tienen las mismas mutaciones en ambas copias del cromosoma 2, entonces presentan síndrome de Alport y los varones y las mujeres se ven afectados por igual.

Capa visceral de la cápsula de Bowman

La capa visceral de la cápsula de Bowman está formada por células epiteliales modificadas que reciben el nombre de podocitos.

La capa visceral de la cápsula de Bowman está formada por células epiteliales muy modificadas para poder cumplir la función del filtrado. Estas células de gran tamaño, denominadas **podocitos,** poseen numerosas extensiones citoplásmicas alargadas, similares a tentáculos, las **prolongaciones primarias (mayores),** que siguen los ejes longitudinales de los capilares glomerulares, aunque no suelen entrar en contacto con ellos. Cada prolongación primaria posee muchas **prolongaciones secundarias,** también conocidas como **pedicelos,** que se disponen de un modo muy ordenado. Los pedicelos rodean completamente la mayoría de los capilares glomerulares y se interdigitan con los pedicelos de las prolongaciones mayores, vecinos de otros podocitos (figs. 19.9 a 19.11). Además, los podocitos sintetizan el **factor de crecimiento endotelial glomerular** que mantiene la integridad de las células endoteliales del glomérulo y las induce a entrar en el ciclo celular cuando es necesario.

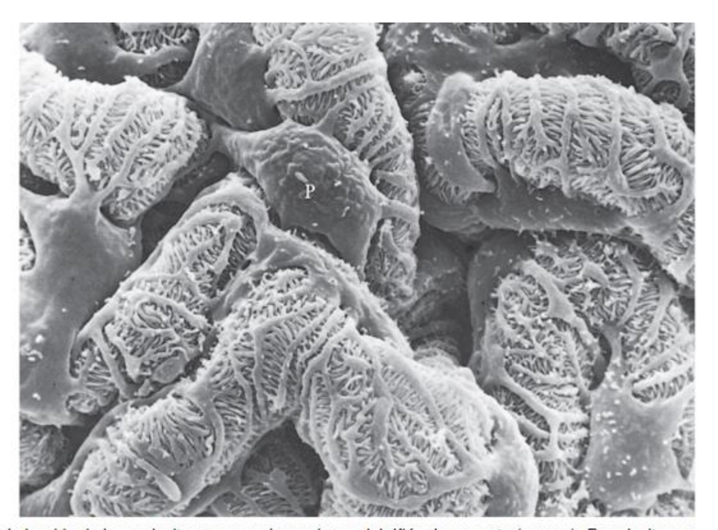


FIG. 19.9 Micrografía electrónica de barrido de los podocitos y sus prolongaciones del riñón de una rata (×4.700). *P,* podocitos. (Tomado de Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)



FIG. 19.10 Micrografía electrónica de barrido de la corteza renal de rata en la que se identifica un corpúsculo renal con su glomérulo (g) (×543). El corpúsculo renal situado debajo no tiene su glomérulo, por lo que se puede distinguir el polo urinario *(flecha)*. *C,* capilares; *d,* túbulo contorneado distal; *P,* túbulo contorneado proximal; *v,* vasos sanguíneos. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

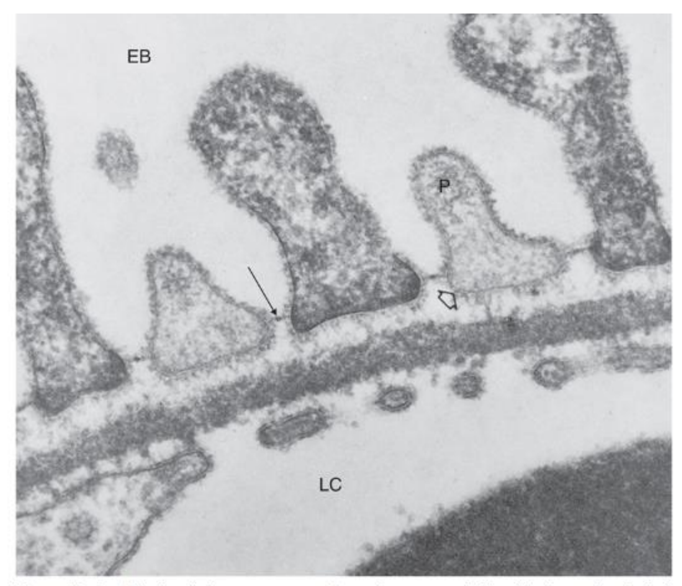


FIG. 19.11 Micrografía electrónica de los pedicelos (P) y los diafragmas que atraviesan las ranuras de filtración de un glomérulo de rata (×86.700). *EB*, espacio de Bowman; *LC*, luz capilar. La *flecha hueca* indica las láminas raras externas; la *flecha* indica el diafragma de la ranura de filtración. (Tomado de Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)

Los pedicelos poseen un glicocálix muy desarrollado, compuesto por sialoproteínas de carga negativa, **podocalixina, podoplanina** y **podoendina.** Estas cargas negativas son responsables de la repulsión electrostática, lo que contribuye a la formación de la barrera de filtración. Los pedicelos se apoyan en la lámina rara externa de la lámina basal y tienen en su plasmalema **integrinas $\alpha_3\beta_1$** que les ayudan a adherirse a la lámina basal. Su citoplasma carece de orgánulos, pero contiene microtúbulos y microfilamentos. Se producen las interdigitaciones de tal manera que unas hendiduras muy estrechas, de 20 a 40 nm, conocidas como ***ranuras de filtración,*** permanecen entre los pedicelos contiguos. Las ranuras de filtración no están totalmente abiertas sino que están cubiertas por el delgado **diafragma o rejillas de filtración,** que se extiende entre pedicelos vecinos y forma parte de la barrera de filtración (v. figs. 19.8 y 19.11). El diafragma de filtración de dos pedicelos vecinos consta del dominio extracitoplásmico de la proteína transmembrana **nefrina** de 40 nm de largo y la **Neph1,** de 20 nm de largo. El componente intracitoplásmico de estas dos moléculas está conectado a los filamentos de actina mediante dos proteínas, la **proteína asociada CD2** y la **podocina.** Se ha demostrado que el diafragma de la hendidura, a diferencia de su imagen simple en la microscopia electrónica de transmisión convencional (v. fig. 19.11), es una estructura sumamente compleja, flexible y con múltiples capas en las que la Neph1 se localiza basalmente, formando varias capas cercanas a la lámina basal glomerular, y la nefrina forma una única capa gruesa localizada más apicalmente (fig. 19.12). Como la nefrina y la Neph1 son flexibles, la distancia entre las moléculas individuales de nefrina y las de Neph1 puede modularse en función de las necesidades, de modo que estos espacios actúan como poros de tamaño variable. Por ello, el diafragma actúa como una barrera en la que se evita su atasco por moléculas de gran tamaño gracias a su capacidad para modificar el tamaño del poro.

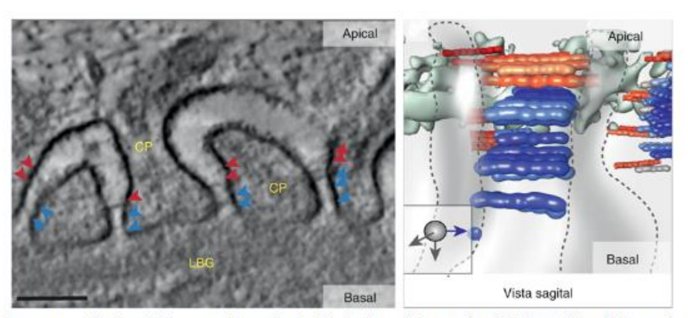


FIG. 19.12 *Izquierda:* vista sagital de cuatro pedicelos (CP) asentados sobre la lámina basal glomerular (LBG), señalando las regiones basal y apical de los pedicelos. Obsérvese que el diafragma de la ranura es una estructura de varias capas, donde las moléculas de nefrina más grandes *(puntas de flechas rojas)* forman una sola capa y se localizan apicalmente, mientras que las moléculas de Neph1 más cortas se encuentran en varias capas *(puntas de flecha azules)* y se localizan más basalmente. *Derecha:* diagrama que ilustra la micrografía electrónica de la izquierda. Obsérvese que las moléculas de nefrina *(rojo)* son más grandes y se localizan apicalmente, mientras que varias capas de Neph1 más cortas *(azul)* se localizan basalmente. (Tomado de Grahammer et al., «A flexible multilayered protein scaffold maintains the slit in between glomerular podocytes». https://doi.org/10.1172/jci.insight.86177.)

El contenido en orgánulos de los podocitos no es especialmente llamativo. Consiste en un núcleo de forma irregular, retículo endoplasmático rugoso, aparato de Golgi y numerosos ribosomas libres.

Proceso de filtración

El líquido que sale de los capilares glomerulares es empujado por la **presión arterial** hacia el lecho capilar glomerular (60 mmHg), pero a este movimiento se oponen la **presión osmótica coloidal** de la sangre del glomérulo (32 mmHg) y la presión hidrostática del líquido, conocida como ***presión oncótica,*** en el espacio urinario (18 mmHg). Por consiguiente, se genera una **presión de filtración neta** de 10 mmHg, que empuja el líquido hacia el espacio urinario. Para que el líquido pueda salir de los capilares glomerulares tiene que pasar por las fenestraciones de las células endoteliales de los capilares. Este líquido es filtrado a continuación por la lámina basal glomerular. La lámina densa atrapa las moléculas de mayor tamaño (>69.000 Da), mientras que los polianiones de las láminas raras impiden el paso de las moléculas de carga negativa y de las moléculas que no se pueden plegar. El líquido que contienen las moléculas pequeñas, los iones y las macromoléculas, que atraviesa la lámina densa, debe atravesar los poros del diafragma de filtración. Si las macromoléculas no poseen

carga y tienen 1,8 nm o menos de diámetro, pueden pasar sin ningún problema a través del diafragma. Por el contrario, si las macromoléculas tienen un tamaño mayor de 4 nm, no la podrán atravesar y permanecen en la lámina basal. El líquido que penetra en el espacio de Bowman recibe el nombre de **ultrafiltrado glomerular.** Se denomina **velocidad de filtración glomerular (VFG)** a la velocidad a la que el ultrafiltrado entra en el espacio urinario por unidad de tiempo (generalmente en ml/min).

Dado que la lámina basal atrapa las moléculas de mayor tamaño, se atascaría si estas no fueran fagocitadas constantemente por las **células mesangiales intraglomerulares** y repuestas por células de la capa visceral de la cápsula de Bowman (podocitos) y endoteliales glomerulares.

Correlaciones clínicas

1. La presencia de albúmina en la orina (albuminuria) es consecuencia de un aumento de la permeabilidad del endotelio glomerular. Entre las causas de esta anomalía cabe destacar las lesiones vasculares, la hipertensión arterial, la intoxicación por mercurio y la exposición a toxinas bacterianas.
2. La lámina basal puede alterarse también a causa del depósito de complejos antígeno-anticuerpo que son filtrados desde los glomérulos o que se forman por la reacción de anticuerpos antimembrana basal con la propia lámina basal. En estos casos se producen sendos tipos de glomerulonefritis.
3. En caso de nefrosis lipoidea, las láminas basales no se congestionan con anticuerpos, sino que los pedicelos adyacentes parecen fusionarse. Este trastorno es una de las nefropatías más frecuentes en los niños.
4. Las personas con nefropatía diabética presentan inicialmente proteinuria, que parece deberse a un daño en los podocitos. Algunos de estos problemas se atribuyen a la apoptosis de los podocitos, que da lugar a la aparición de zonas desnudas de esas células y a través de las cuales las proteínas pueden pasar hacia el espacio urinario. Otros problemas pueden deberse a alteraciones en la morfología de los diafragmas de rejilla, que permiten igualmente la salida de proteínas hacia el espacio de Bowman; también hay otros trastornos en los que se produce una hipertrofia de los podocitos, con desprendimiento de las células de gran tamaño, que también dejan zonas desnudas por las que las proteínas pueden escapar hacia el espacio urinario.

Túbulo proximal

El túbulo proximal tiene dos regiones: el túbulo contorneado proximal y la parte recta del túbulo proximal.

El **espacio de Bowman** drena en el **túbulo proximal** a nivel del **polo urinario.** En esta zona de unión, que recibe a veces el nombre de *cuello* del túbulo proximal (no significativo en los humanos), el epitelio escamoso simple de la capa parietal de la cápsula de Bowman se une al epitelio cúbico simple del túbulo proximal (v. fig. 19.5). El túbulo proximal, que ocupa una parte importante de la corteza renal, tiene unos 60 µm de diámetro y 14 mm de longitud. El túbulo consta de una región muy tortuosa, la **parte contorneada del túbulo proximal (túbulo contorneado proximal),** cerca de los corpúsculos renales, y de un segmento recto, la **parte recta del túbulo proximal (rama gruesa descendente del asa de Henle),** que desciende formando senos medulares por la corteza y después por la médula, y se continúa con la **rama delgada descendente del asa de Henle** a nivel de la unión entre las franjas externa e interna de la médula externa.

En el microscopio óptico, la parte contorneada del túbulo proximal está constituida por un epitelio cúbico simple con el citoplasma eosinófilo y de aspecto granular (figs. 19.13 a 19.15). Estas células poseen un borde estriado muy desarrollado y un intricado sistema de entrelazadas prolongaciones celulares laterales. Consecuentemente, las membranas laterales no suelen distinguirse en el microscopio óptico. La altura de las células varía dependiendo de su estado funcional: de un epitelio cúbico bajo hasta un epitelio cúbico alto.

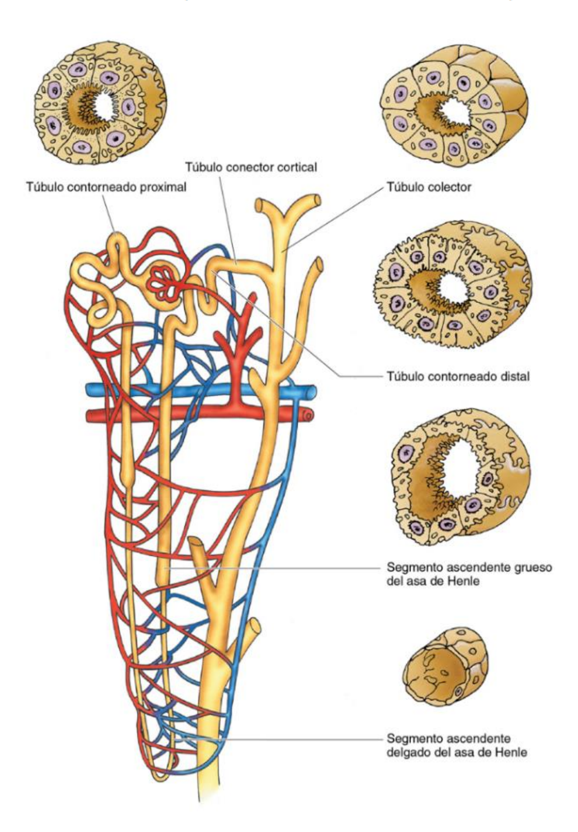


FIG. 19.13 Diagrama esquemático del túbulo urinífero y su morfología en un corte transversal, tal como se ve con el microscopio óptico.

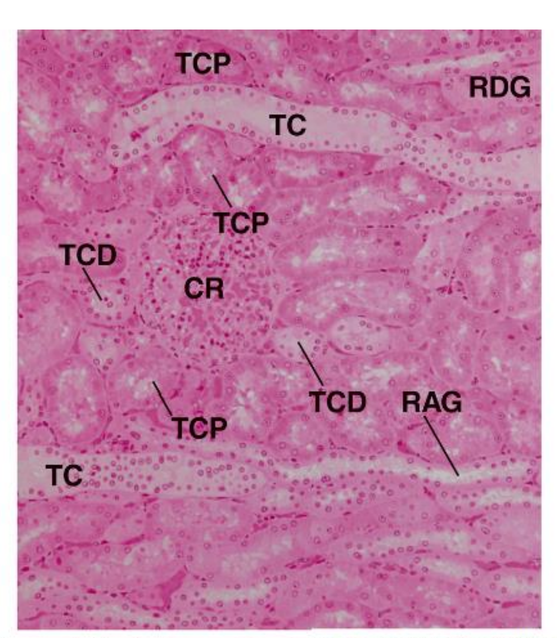


FIG. 19.14 El corpúsculo renal (CR) en la corteza renal está rodeado por secciones del túbulo contorneado proximal (TCP) y el túbulo contorneado distal (TCD). Obsérvese que el túbulo contorneado proximal más largo está representado por perfiles considerablemente más transversales que el túbulo contorneado distal, más corto. Véase la presencia de túbulos colectores corticales (TC) y ramas ascendente y descendente gruesa del asa de Henle (RAG, RDG) que pertenecen a los senos medulares, los cuales forman el centro de un lobulillo renal (×132).

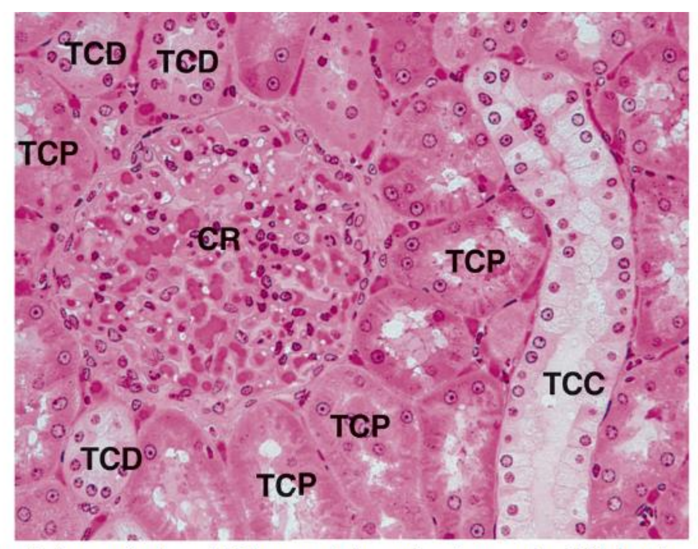


FIG. 19.15 Micrografía a aumento medio de un corpúsculo renal (CR) que muestra las secciones transversales del túbulo contorneado proximal (TCP) y del túbulo contorneado distal (TCD). Obsérvese que en las secciones de parafina las células del túbulo contorneado proximal son más grandes y se tiñen más oscuras que las células del túbulo contorneado distal. Véase que las células del túbulo colector cortical (TCC) se parecen a las del túbulo contorneado distal, pero sus membranas celulares son claramente discernibles (×270).

El método y la rapidez de fijación alteran la morfología del túbulo contorneado proximal debido a que su luz permanece abierta a causa de la presión del líquido. Una fijación ideal permite visualizar una luz vacía y muy abierta, sin adelgazamiento del borde estriado. Sin embargo, en los cortes incluidos en parafina suelen observarse, sobre todo la luz ocluida, bordes estriados acanalados y de aspecto rasgado, pocos núcleos en posición basal por cada corte transversal del túbulo, y sin resolver las membranas celulares laterales. Las células cúbicas se asientan sobre una membrana basal bien delimitada, que se puede visualizar fácilmente mediante la reacción de ácido peryódico de Schiff. Cada corte transversal contiene aproximadamente 10-20 células, pero, debido a que esas células son grandes, el plano de corte solo incluye seis a ocho núcleos (v. figs. 19.14 y 19.15).

Atendiendo a las características microscópicas electrónicas de transmisión de las células que lo componen, el túbulo proximal puede subdividirse en tres regiones: S_1, S_2 y S_3.

Las células de la **región S_1**, los dos primeros tercios de la parte contorneada, presentan microvellosidades alargadas (1,3-1,6 µm), densamente condensadas, y un sistema de caveolas situadas entre las microvellosidades, conocidas como ***canalículos apicales,*** que penetran en el citoplasma apical (fig. 19.16). Los canalículos apicales son más extensos durante la diuresis activa, lo que parece indicar que se encargan de reabsorber proteínas durante la depuración tubular del **ultrafiltrado glomerular.** Estas células contienen mitocondrias, aparato de Golgi y otros componentes celulares normales. Prácticamente en toda la altura de la célula se identifican prolongaciones laterales y basales muy desarrolladas. Estas prolongaciones son alargadas y estrechas y suelen contener mitocondrias tubulares alargadas.

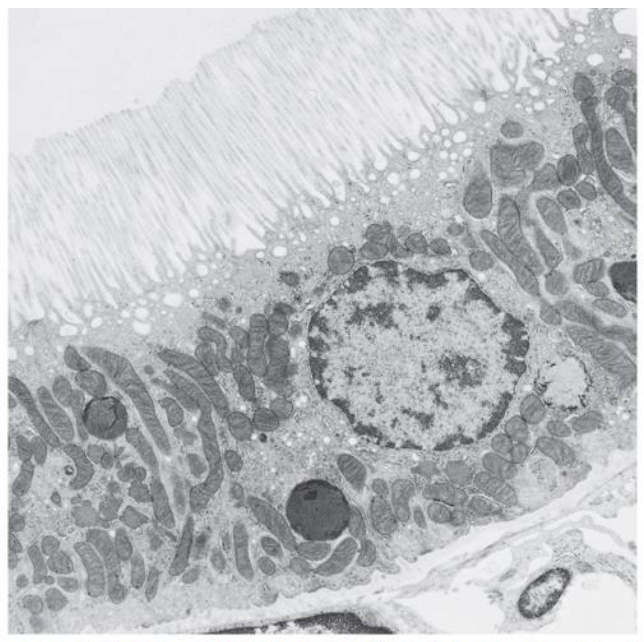


FIG. 19.16 Micrografía electrónica del segmento S_1 del túbulo proximal de una rata (×7.128). (Tomado de Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)

Las células que forman la **región S_2,** el resto de la parte contorneada y gran parte de la parte recta, se parecen a las de la región S_1, pero poseen menos mitocondrias y canalículos apicales, tienen prolongaciones intercelulares menos elaboradas y son más bajas.

Las células de la **región S_3,** el resto de la parte recta, son cúbicas y bajas, y contienen pocas mitocondrias. Estas células tienen solo muy escasas prolongaciones intercelulares y carecen de los canalículos apicales.

Aproximadamente el 65%, y puede que hasta el 80%, del sodio (Na^+), el cloruro (Cl^-) y el agua del ultrafiltrado glomerular es reabsorbido y transportado al estroma conjuntivo por células del túbulo proximal. El sodio es transportado activamente de la célula a través de las membranas celulares basolaterales por una **bomba de sodio** asociada a la ATPasa Na^+/K^+. Al sodio le acompaña el cloruro, no solo a través de las uniones estrechas entre las células cúbicas (es decir, por la **ruta paracelular**), sino también mediante cotransporte con los iones sodio a través de las membranas celulares laterales para mantener la neutralidad eléctrica. También le sigue el agua para mantener el equilibrio osmótico. El agua pasa fundamentalmente a través de las uniones estrechas entre las células cúbicas y por unos canales de acuaporina 1 situados en la membrana celular basolateral. Además, toda la glucosa, los aminoácidos y las proteínas presentes en el ultrafiltrado glomerular son reabsorbidos por el aparato endocítico vacuolar de las células del túbulo proximal. Por otra parte, el túbulo proximal **excreta** al ultrafiltrado una cantidad limitada de iones H^+ (como intercambio, el Na^+ abandona el ultrafiltrado y entra en la célula) y también **excreta** solutos orgánicos (p. ej., catecolaminas, sales biliares y oxalato), fármacos (p. ej., penicilina) y toxinas, que es necesario eliminar rápidamente del organismo. Las células de los túbulos proximales pueden supervisar el ultrafiltrado gracias a la presencia de un único **cilio primario** que hay en su cara luminal.

Ramas delgadas del asa de Henle

Las ramas delgadas del asa de Henle presentan tres regiones: la rama delgada descendente, el asa de Henle y la rama delgada ascendente.

La parte recta del túbulo proximal se prolonga como la **rama delgada del asa de Henle** (fig. 19.17; v. fig. 19.13). Este túbulo delgado, que tiene un diámetro de unos 15 a 20 µm, está formado por células epiteliales planas con una altura media de 1,5 a 2 µm. La longitud de los segmentos delgados varía en función de la ubicación de la nefrona (v. fig. 19.1). En las nefronas corticales, el segmento delgado tiene una longitud de solo 1 a 2 mm o incluso puede faltar. Las nefronas yuxtamedulares tienen unos segmentos delgados mucho más largos, de 9 a 10 mm de longitud, formando un asa con forma de horquilla que penetra en la médula hasta la papila renal. La región del asa que se continúa con la parte recta del túbulo proximal se denomina **rama delgada descendente (del asa de Henle),** el codo de la horquilla constituye el **asa de Henle** y el segmento que conecta el asa de Henle con la parte recta del **túbulo distal** recibe el nombre de **rama delgada ascendente (del asa de Henle).**

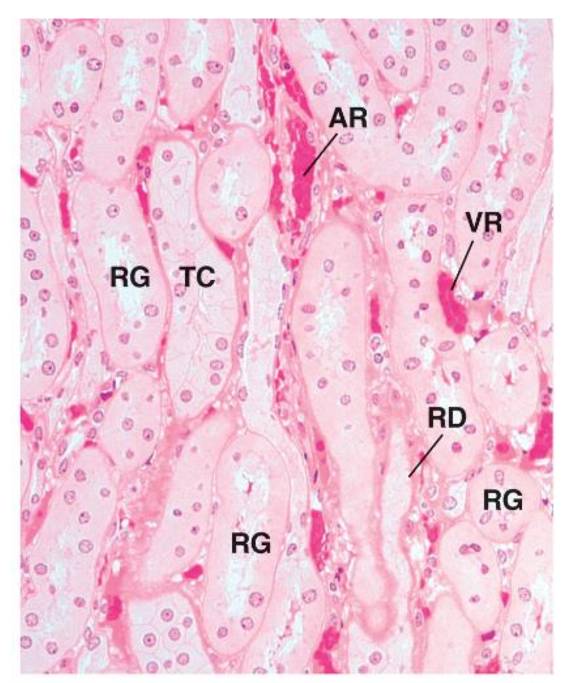


FIG. 19.17 La médula renal muestra los túbulos colectores (TC), las ramas gruesa (RG) y delgada (RD) del asa de Henle, así como la arteria recta (AR) y la vena recta (VR). Obsérvese la escasez de elementos de tejido conjuntivo de la médula, gran parte de la cual está ocupada por los vasos rectos (×270).

Los núcleos de las células que forman las ramas delgadas protruyen hacia la luz tubular; debido a ello, en las muestras fijadas con parafina, estas ramas presentan el aspecto de capilares en los cortes transversales (v. fig. 19.13). Se pueden distinguir de los capilares por el hecho de que las células epiteliales de revestimiento son algo más gruesas, sus núcleos captan menos la tinción y su luz no contiene eritrocitos.

Las células epiteliales que forman los segmentos delgados tienen una ultraestructura habitual. Presentan unas cuantas microvellosidades, cortas y gruesas en sus superficies luminales y algunas mitocondrias en el citoplasma que rodea el núcleo. De la parte basal de la célula surgen numerosos procesos que se imbrican con los de las células vecinas.

Atendiendo a sus características estructurales vistas por microscopia electrónica de transmisión, pero no al microscopio óptico, se pueden diferenciar cuatro tipos de células epiteliales en las distintas regiones del asa de Henle. En la tabla 19.2 se indican la ubicación y las características estructurales específicas de estos cuatro tipos de células.

Tabla 19.2

Tipos celulares que constituyen las ramas delgadas del asa de Henle

Tipo de célula	Ubicación	Características estructurales finas
Tipo I	Nefronas corticales	Células planas sin prolongaciones laterales ni interdigitaciones
Tipo II	Nefronas yuxtamedulares; rama descendente delgada de la zona externa de la médula	Células planas con numerosas prolongaciones alargadas y radiadas que se interdigitan con las de las células vecinas; zónulas oclusivas entre las células; invaginaciones del plasmalema basal
Tipo III	Nefronas yuxtamedulares; rama descendente delgada de la zona interna de la médula	Células planas con menos prolongaciones e interdigitaciones que las de tipo II
Tipo IV	Nefronas yuxtamedulares; rama ascendente delgada	Células planas con numerosas prolongaciones alargadas y radiadas que se interdigitan con las de las células vecinas, como en las células de tipo II; ausencia de invaginaciones del plasmalema basal

La rama delgada descendente es muy permeable al agua debido a la presencia de numerosos canales de acuaporina 1; es moderadamente permeable a la urea y ligeramente permeable al sodio, al cloruro y a otros iones. La principal diferencia entre las ramas delgadas ascendente y descendente radica en que la rama delgada ascendente es ligeramente permeable (casi impermeable) al agua y muy permeable al sodio y al cloro. Más adelante explicamos la importancia que tiene esta diferencia en la permeabilidad al agua.

Túbulo distal

El túbulo distal presenta tres regiones: la parte recta (la rama gruesa ascendente del asa de Henle), la mácula densa y la parte contorneada (el túbulo contorneado distal).

El **túbulo distal** se subdivide en la **parte recta,** que es la continuación de la rama delgada ascendente del asa de Henle, por lo que se la conoce también como **rama gruesa ascendente del asa de Henle (parte recta del túbulo distal)** y el **túbulo contorneado distal** (**parte contorneada del túbulo distal).** La rama gruesa ascendente, inmediatamente antes de continuarse como túbulo contorneado distal, tiene una región modificada denominada **mácula densa.**

La rama gruesa ascendente del asa de Henle tiene una longitud de 9 a 10 mm y un diámetro de 30 a 40 µm y asciende en línea recta a través de la médula hasta llegar a la corteza. Las células epiteliales cúbicas bajas que constituyen la rama gruesa ascendente tienen un núcleo central, redondo o ligeramente ovalado, y algunas microvellosidades cortas y con forma de maza. Aunque las caras laterales de estas células se interdigitan, las relaciones que existen entre células vecinas no son tan elaboradas como las que se observan en los túbulos contorneados proximales. No obstante, las interdigitaciones basales son mucho más extensas y el número de mitocondrias es mayor en estas células que en las de los túbulos contorneados proximales. Además, estas células forman zónulas oclusivas muy eficaces con sus células vecinas.

La rama ascendente gruesa es prácticamente impermeable al agua y a la urea. Sus células poseen **cotransportadores de sodio 1, potasio 1 y cloruro 2** que intervienen en el transporte activo de iones cloruro, sodio y potasio desde la luz tubular a las células de la rama ascendente gruesa (de este modo, cada dos iones de cloruro se acompañan de un solo ion sodio y de un solo ion potasio). Al mismo tiempo, las bombas ATPasa de sodio-potasio de la membrana celular basal (en contacto con la lámina basal) introducen en las células cantidades equimolares de iones K^+ y sacan iones Na^+. Además, unos cotransportadores de Na^+-H^+ en la superficie luminal transportan una cantidad limitada de H^+ a la luz (acidificando ligeramente el ultrafiltrado) y reabsorben iones sodio al interior de las células. De ese modo, cuando el filtrado alcanza la corteza renal en la luz del túbulo distal, tiene una concentración salina muy baja y la concentración de urea sigue siendo elevada. Las células de la rama gruesa ascendente sintetizan también la **proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina)** que secretan a la luz. La uromodulina impide que se formen cálculos renales y disminuye las probabilidades de infecciones urinarias.

Cuando la rama gruesa ascendente del asa de Henle pasa cerca de su propio corpúsculo renal, se sitúa entre las arteriolas glomerulares aferente y eferente. La región de la parte recta del túbulo distal aloja la **mácula densa,** un componente del **aparato yuxtaglomerular** (que describimos en el apartado siguiente). Las células de la mácula densa son altas y estrechas, y sus núcleos están mucho más cerca unos de otros que los de las demás células del túbulo distal, lo que da lugar a una imagen densa y oscura, y de ahí el nombre de *mácula densa.*

Los túbulos contorneados distales son cortos (4-5 mm) y tienen un diámetro de 25 a 45 µm. En los cortes parafinados, la luz de estos túbulos es muy amplia, el citoplasma del epitelio cúbico bajo de revestimiento es más pálido que el de los túbulos contorneados proximales y, como las células son más estrechas, se visualizan más núcleos en los cortes transversales tubulares. Ultraestructuralmente, estas células poseen un citoplasma electrón-transparente con unas pocas microvellosidades apicales (fig. 19.18). Los núcleos son más o menos redondeados, ocupan una posición apical y poseen uno o dos nucléolos. Las mitocondrias no son tan numerosas y las interdigitaciones basales no son tan extensas como las de la rama gruesa ascendente del asa de Henle.

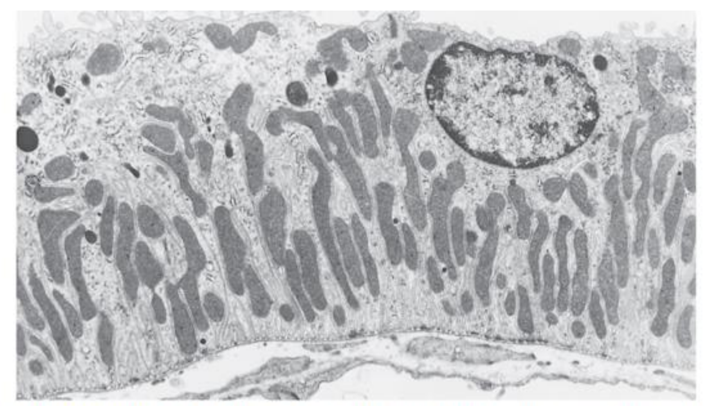


FIG. 19.18 Micrografía electrónica del túbulo contorneado distal (×8.100). (Tomado de Brenner BM, Rector FC. *The Kidney.* 4th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)

Como los túbulos contorneados distales son mucho más cortos que los proximales, en cualquier corte de la corteza renal se identifican muchos más cortes transversales de túbulos contorneados proximales que de túbulos contorneados distales. De hecho, como ya se ha señalado, la proporción de túbulos contorneados proximales y distales alrededor de cualquier corpúsculo renal suele ser de 7:1.

Los túbulos contorneados distales suelen ascender ligeramente por encima de sus propios corpúsculos renales y drenan a la parte arciforme de los túbulos colectores.

Al igual que en las ramas ascendentes gruesas, el túbulo contorneado distal es casi impermeable al agua y a la urea. Sin embargo, en el plasmalema basolateral de sus células, la intensa actividad de las bombas de ATPasa Na^+/K^+ permite el intercambio sodio-potasio. Así pues, en respuesta a la hormona **aldosterona,** estas células pueden reabsorber activamente casi todo el sodio que queda (y, pasivamente, el cloruro también) de la luz tubular hacia el intersticio renal. Además, los iones potasio (K^+) e hidrógeno (H^+) son activamente secretados *hacia* la luz, contribuyendo al control de la concentración de potasio en el líquido extracelular del organismo y la acidez en la orina, respectivamente.

Aparato yuxtaglomerular

El aparato yuxtaglomerular contiene tres componentes: la mácula densa del túbulo distal, las células yuxtaglomerulares de la arteriola glomerular aferente y las células mesangiales extraglomerulares. Activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona para regular la presión arterial.

El **aparato yuxtaglomerular** está constituido por la **mácula densa** del túbulo distal, las **células yuxtaglomerulares** de la arteriola glomerular aferente adyacente (y, en ocasiones, de la eferente) y las **células mesangiales extraglomerulares** (también conocidas como *polkissen, células lacis* o *amortiguadores polares*). Estas estructuras se representan

esquemáticamente en la figura 19.19. Al monitorizar la formación de la orina en su entrada al túbulo contorneado distal, la mácula densa activa, cuando es necesario, el **sistema renina-angiotensina-aldosterona** para regular la presión arterial y el equilibrio hídrico del cuerpo.

Las células de la **mácula densa** son altas, estrechas y pálidas, y poseen núcleos en posición central a apical (figs. 19.19 y 19.20). Parece que funcionan como quimiorreceptores y mecanorreceptores que, cuando las condiciones lo requieren, liberan factores paracrinos que actúan sobre las células yuxtaglomerulares y sobre las mesangiales extraglomerulares. Con el microscopio óptico, las células de la mácula densa presentan numerosas microvellosidades; un cilio primario que vigila las condiciones del ultrafiltrado, pequeñas mitocondrias, un aparato de Golgi en posición infranuclear y gránulos densos y pequeños rodeados de membrana localizados basalmente, de 60 a 130 nm de diámetro (v. fig. 19.20). Las membranas basales de las células de la mácula densa muestran proyecciones citoplásmicas que contienen gránulos densos que contactan con células mesangiales extraglomerulares cuya lámina basal se fusiona con la lámina basal de las células de la mácula densa.

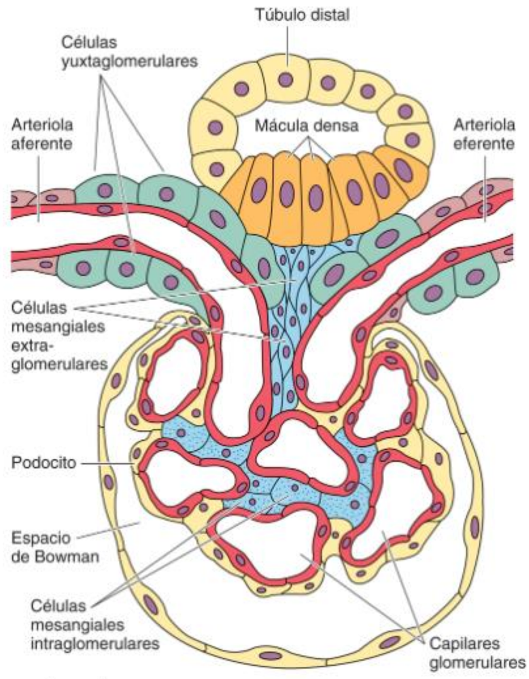


FIG. 19.19 Diagrama esquemático del aparato yuxtaglomerular.

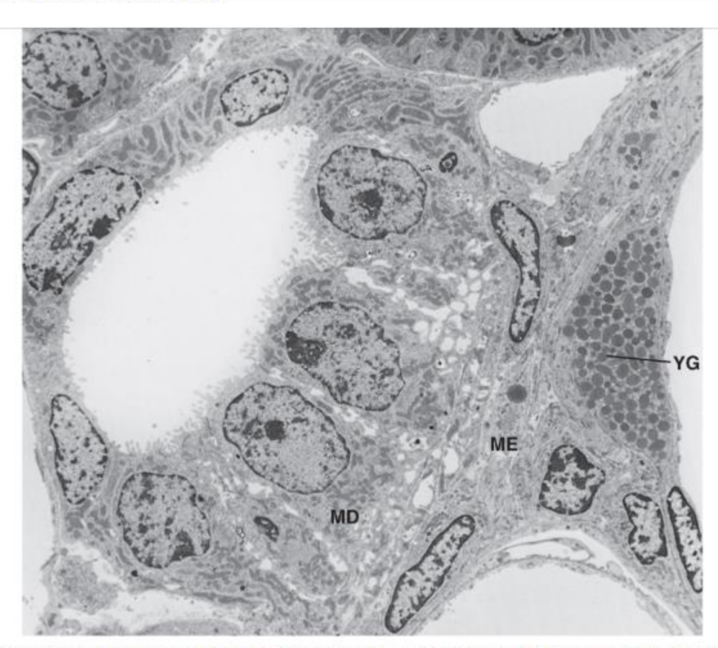


FIG. 19.20 Micrografía electrónica del aparato yuxtaglomerular del riñón de un conejo. Se identifican la mácula densa (MD), una célula yuxtaglomerular (YG; que contiene gránulos electrodensos) y algunas células mesangiales extraglomerulares (ME) (×2.552). (Tomado de Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)

Las **células yuxtaglomerulares** son células musculares lisas modificadas que se sitúan en la túnica media de las arteriolas glomerulares aferentes (y, en ocasiones, en las eferentes) y están ricamente inervadas por fibras nerviosas simpáticas. Los núcleos de estas células son redondos en lugar de la configuración fusiforme observada en las células musculares lisas. Las células yuxtaglomerulares contienen unos gránulos específicos que se reconocen gracias a la enzima proteolítica **renina** (v. fig. 19.20). Estas células contienen también pequeñas cantidades de la **enzima convertidora de angiotensina (ECA),** y de **angiotensina I** y **angiotensina II.**

Las células yuxtaglomerulares y las de la mácula densa mantienen una relación espacial especial debido a la ausencia en ese punto de la lámina basal (presente normalmente entre el epitelio y otros tejidos), lo que permite un contacto muy estrecho entre las células de la mácula densa y las células yuxtaglomerulares.

Las células mesangiales extraglomerulares, el tercer componente del aparato yuxtaglomerular, ocupan el espacio delimitado por la arteriola aferente, la mácula densa, la arteriola eferente y el polo vascular del corpúsculo renal. Estas células pueden contener ocasionalmente gránulos y probablemente se encuentran junto a las células mesangiales intraglomerulares. Más adelante, en este mismo capítulo, explicaremos la importancia funcional del aparato yuxtaglomerular.

Túbulos colectores

Los túbulos colectores están constituidos por un epitelio cúbico simple y se encargan de modificar y transportar el ultrafiltrado de la nefrona a los cálices menores del riñón.

Los **túbulos colectores** no forman parte de la nefrona. Tienen un origen embrionario diferente, y solo en una etapa posterior del desarrollo se unen a la nefrona para formar el túbulo urinífero continuo. Los túbulos contorneados distales de varias nefronas se unen para formar un corto **túbulo de conexión** que va hacia el **túbulo colector cortical.** El ultrafiltrado glomerular que llega al túbulo colector cortical se modifica a su paso a través de diversas regiones de los túbulos colectores para ser transportado a las papilas medulares. Los túbulos colectores tienen aproximadamente 20 mm de longitud y se identifican tres regiones:

- Cortical.
- Medular.
- Papilar.

Los **túbulos colectores corticales** (v. figs. 19.14 y 19.15) se localizan en los senos medulares y están formados por dos tipos de células cúbicas:

- Las **células principales (células claras)** poseen núcleos ovales en posición central, unas cuantas mitocondrias de pequeño tamaño, y microvellosidades cortas y escasas. Las membranas basales de estas células presentan numerosas invaginaciones. Dado que las membranas celulares laterales no presentan pliegues, se distinguen claramente con el microscopio óptico. Estas células poseen numerosos canales de acuaporina 2 que son muy sensibles a la **hormona antidiurética** (**ADH,** *antidiuretic hormone*) y son totalmente permeables al agua, lo que permite que estas células reabsorban agua del ultrafiltrado y ***concentren*** la orina.
- Las **células intercaladas (células oscuras)** contienen numerosas vesículas apicales de 50 a 200 nm de diámetro, micropliegues en su plasmalema basal y muchas mitocondrias. Los núcleos de estas células son redondos y ocupan una posición central. Existen dos tipos de células intercaladas: 1) **células de tipo α,** cuya membrana luminal posee una ATPasa de H^+ que interviene en el transporte de H^+ hacia la luz tubular, incluso en contra de gradiente de concentración, acidificando la orina, y 2) **células de tipo β,** cuya membrana basolateral contiene una ATPasa de H^+ y se encarga de reabsorber H^+ y secretar HCO_3^-, reduciendo la acidez de la orina.

Los **túbulos colectores medulares** (figs. 19.17, 19.21 y 19.22) son de mayor diámetro, ya que están formados por la unión de varios túbulos colectores corticales. Los de la **zona externa** de la médula se parecen a los túbulos colectores corticales debido a que ambos contienen células principales e intercaladas, mientras que los de la **zona interna** de la médula poseen únicamente células principales. Las células de estos conductos pueden excretar H^+ a la luz de los conductos, acidificando la orina.

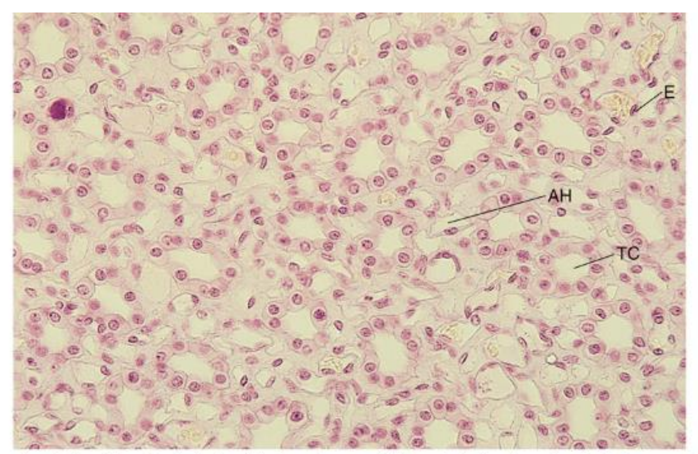


FIG. 19.21 La médula renal muestra el epitelio cúbico simple de los túbulos colectores (TC) y el epitelio plano simple de las ramas delgadas del asa de Henle (AH) y las células endoteliales (E) de los vasos rectos. Se puede ver que el tejido conjuntivo es escaso y está constituido fundamentalmente por elementos vasculares (×270).

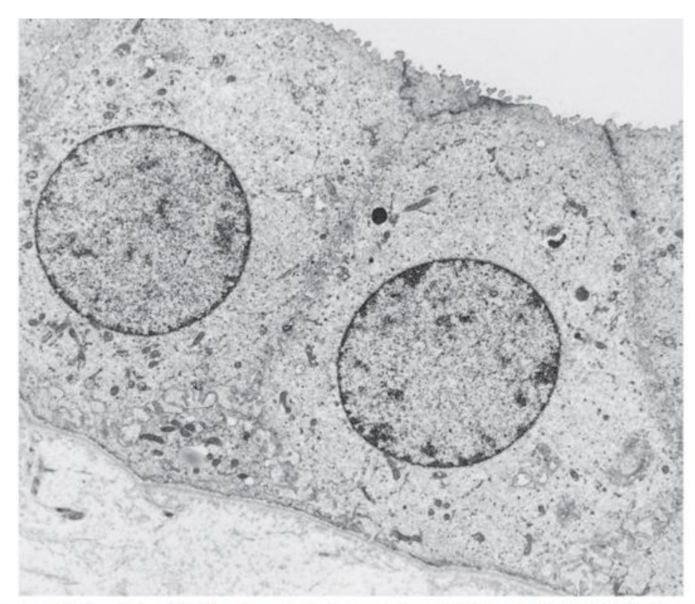


FIG. 19.22 Micrografía electrónica de un túbulo colector del riñón de un conejo (×4.790). (Tomado de Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. 4th ed. Vol 1. Philadelphia: WB Saunders; 1991.)

Cada uno de los **túbulos colectores papilares** (**conductos de Bellini;** fig. 19.23) se forma por la confluencia de varios túbulos colectores medulares. Son conductos de gran tamaño, de 200 a 300 µm de diámetro, que se abren a la zona cribiforme de la papila renal para drenar la orina al cáliz menor del riñón. Cada conducto de Bellini recoge la orina de hasta 5.000 nefronas. Estos conductos están revestidos únicamente por células principales cilíndricas y altas, y cada una de ellas contiene un cilio primario que probablemente se encarga de controlar la orina presente en su luz.

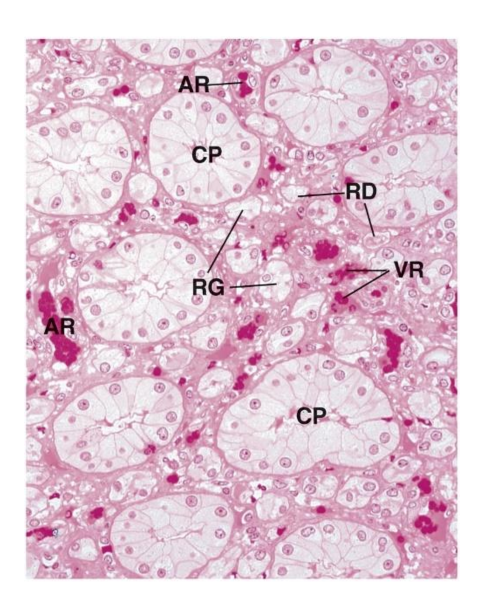


FIG. 19.23 Micrografía a aumento medio de la papila renal que muestra los perfiles circulares de numerosos conductos papilares (CP) cerca de la zona cribiforme, rodeados de secciones de las ramas delgada (RD) y gruesa (RG) del asa de Henle. Obsérvese también la arteria recta (AR) de pared gruesa que aloja muchos eritrocitos. *VR*, vena recta (×270).

Los túbulos colectores son impermeables al agua. Sin embargo, en presencia de la **ADH** se vuelven permeables al agua (y en los túbulos colectores medulares, a la urea). Por consiguiente, en ausencia de la ADH, la orina es abundante e hipotónica; en presencia de la ADH, la orina es escasa y concentrada.

Intersticio renal

El intersticio renal representa una pequeña y endeble cantidad de tejido conjuntivo laxo, que contiene tres tipos de células: fibroblastos, macrófagos y células intersticiales.

El riñón está revestido por un tipo de tejido conjuntivo colagenoso, denso e irregular, con algunas fibras elásticas dispersas entre los haces de colágeno. Esta cápsula no se adhiere firmemente a la corteza. Cuando los vasos sanguíneos penetran en el hilio, discurren en el interior de una cubierta delgada de tejido conjuntivo, la mayor parte de la cual procede de la cápsula. La región cortical presenta solo elementos de delicado tejido conjuntivo que representa menos del 10% del volumen cortical y guarda relación fundamentalmente con las membranas basales que revisten los túbulos uriníferos y su vascularización. Los dos componentes celulares del tejido conjuntivo cortical son los **fibroblastos** y las células que parecen ser macrófagos, conocidas como las **células dendríticas intersticiales**.

El componente del tejido conjuntivo intersticial medular es más extenso que el cortical. De hecho ocupa más del 20% del volumen medular. En el seno de este tejido conjuntivo se encuentran los diversos componentes de los túbulos uriníferos, así como la extensa red vascular de la médula. La población celular del intersticio medular consta de fibroblastos, macrófagos (células dendríticas intersticiales), pericitos y células intersticiales. Las tres primeras se han descrito en el capítulo 6. Por lo tanto, aquí solamente comentaremos las células intersticiales.

Las **células intersticiales** parecen formar los peldaños de una escalera, una encima de la otra, y son especialmente numerosas entre los túbulos colectores rectos y entre los conductos de Bellini. Poseen núcleos alargados y numerosas gotitas de lípidos citoplásmicas. Se cree que las células intersticiales sintetizan **medulipina I,** una sustancia que se convierte en el hígado en **medulipina II,** un potente vasodilatador que reduce la presión arterial.

Circulación renal: aporte arterial

Los dos riñones reciben un 20% del volumen sanguíneo total (1.200 ml) por minuto a través de dos grandes ramas de la aorta abdominal conocidas como arterias renales.

Los dos riñones reciben un aporte sanguíneo extenso (1.200 ml cada minuto) a través de las grandes **arterias renales,** ramas directas de la aorta abdominal (v. fig. 19.1). Antes de penetrar en el hilio renal, la arteria renal se bifurca en una división anterior y otra posterior, que se subdividen a su vez y dan lugar a un total de cinco **arterias segmentarias.** Las ramas de las arterias segmentarias no forman anastomosis con las de otras arterias segmentarias. Debido a ello, si se bloquea el flujo de sangre a través de una de esas arterias, se interrumpe la circulación hacia la región del riñón irrigada por el vaso afectado. Por consiguiente, se dice que el riñón se subdivide en segmentos vasculares, cada uno de ellos irrigado por una arteria específica.

Las primeras subdivisiones de las arterias segmentarias reciben el nombre de **arterias lobulares,** una por cada lóbulo del riñón. A su vez, estos vasos se ramifican para formar dos o tres **arterias interlobulares,** que discurren entre las pirámides renales hasta la unión corticomedular a nivel de la unión corticomedular. Estas arterias forman una serie de vasos (perpendiculares a la arteria original) que permanecen en gran medida en dicha unión, y ocupan el mismo plano curvo. Estas arterias describen un pequeño arco sobre la base de la pirámide renal, razón por la que reciben el nombre de **arterias arciformes.**

Aunque en otro tiempo se creía que las arterias arciformes se anastomosaban, estudios más recientes parecen indicar que sus ramas terminales no se unen unas con otras. En lugar de ello, las ramas terminales (como todas las demás ramas de las arterias arciformes) ascienden hacia la corteza y forman las arterias interlobulillares.

Las **arterias interlobulillares** ascienden por el interior del laberinto cortical, aproximadamente a mitad de camino entre los senos medulares vecinos. Por consiguiente, discurren por los intersticios entre dos lóbulos. De las arterias interlobulillares nacen numerosas ramas, que irrigan los glomérulos de los corpúsculos renales y reciben el nombre de **arteriolas glomerulares aferentes.** Algunas de las arterias interlobulillares ascienden a través de la corteza para llegar a la cápsula renal, donde contribuyen a la formación del plexo capsular. No obstante, la mayoría de las arterias interlobulillares terminan como arteriolas glomerulares aferentes.

Cada glomérulo drena a través de otra arteriola, la **arteriola glomerular eferente.** Hay dos destinos para las arteriolas glomerulares eferentes, las que drenan los glomérulos de las nefronas corticales y las que drenan los glomérulos de las nefronas yuxtamedulares.

Las arteriolas glomerulares eferentes procedentes de *nefronas corticales* son cortas y se ramifican formando un sistema de capilares: la **red de capilares peritubulares.** Este lecho capilar irriga todo el laberinto cortical, con la excepción evidente de los glomérulos. Por consiguiente, el riñón posee un lecho capilar doble, uno constituido por el glomérulo con una presión hidrostática elevada de unos 60 mmHg que se encarga de formar el ultrafiltrado, y otro con una presión hidrostática reducida de unos 12 mmHg, que se denomina lecho capilar peritubular. Esta diferencia de presiones hidrostáticas permite una reabsorción muy eficiente del líquido conservado por los túbulos uriníferos.

Las células endoteliales de la red de capilares peritubulares sintetizan y liberan el 90% de la hormona **eritropoyetina** de todo el organismo, el otro 10% es sintetizado por los hepatocitos.

Cada una de las arteriolas glomerulares eferentes, procedentes de los glomérulos de las nefronas yuxtamedulares y de los glomérulos situados en el cuadrante inferior de la corteza da origen a 10-25 capilares alargados y con forma de horquilla que penetran en la profundidad de la médula (figs. 19.13, 19.24 y 19.25). Sus ramas descendentes tienen un diámetro interno estrecho y se denominan **arteriolas rectas;** sus ramas ascendentes tienen un diámetro mucho mayor y reciben el nombre de **venas rectas.** A menudo, a estos vasos se les denomina simplemente **vasos rectos.** La forma de horquilla que tienen los vasos rectos, que sigue estrechamente y rodea las dos ramas del asa de Henle y el túbulo colector, es un factor esencial en la fisiología de la concentración de la orina (v. más adelante).

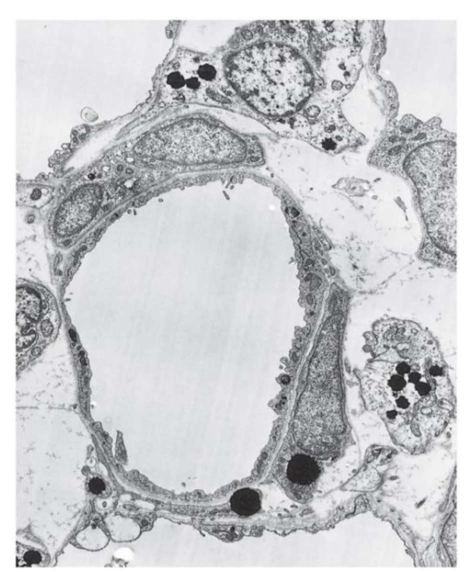


FIG. 19.24 Micrografía electrónica de las arterias rectas de un riñón de rata. (Tomado de Takahashi-Iwanaga H. The three-dimensional cytoarchitecture of the interstitial tissue in the rat kidney. *Cell Tissue Res.* 1991;264:269-281.)

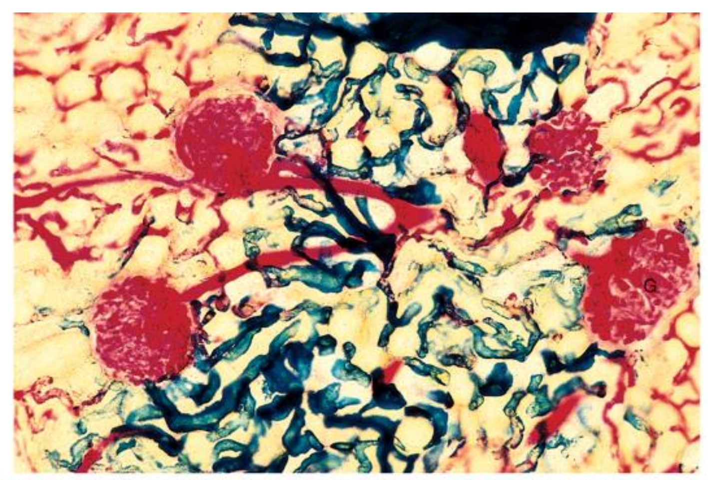


FIG. 19.25 Riñón inyectado en el que se aprecia la rica vascularización de la corteza renal. Se distinguen claramente los glomérulos (G) (×132).

Circulación renal: drenaje venoso

Las venas arciformes reciben sangre de la corteza a través de las venas estrelladas y las venas interlobulillares, y de la médula a través de las venas rectas; las venas arciformes drenan en las venas interlobulares, que transportan su sangre a la vena renal.

Las **venas rectas** drenan sangre desde la médula y llevan su sangre a las **venas arciformes,** unos vasos que siguen la trayectoria de las arterias homónimas. La sangre procedente de la cara superficial de la cortical es recogida por un sistema de venas subcapsulares en forma de estrella, denominadas **venas estrelladas**. La sangre procedente del lecho capilar peritubular es drenada por las **venas corticales profundas.** Las venas estrelladas y las venas corticales profundas transportan su sangre hacia las **venas interlobulillares,** que discurren paralelas a las arterias homónimas, vaciando su sangre en las **venas arciformes.** Por tanto, las venas arciformes drenan la sangre procedente de la médula y de la corteza. Las venas arciformes son tributarias de las **venas interlobulares,** que se unen cerca del hilio formando la **vena renal,** la cual transporta su sangre hasta la **vena cava inferior.** Destaca la ausencia de venas lobulares y segmentarias, lo que contrasta con la presencia de arterias homónimas en el sistema arterial renal.

Vascularización linfática del riñón

Los vasos linfáticos del riñón siguen probablemente la trayectoria de las arterias de mayor calibre.

No se conoce del todo la **vascularización linfática** del riñón. Se cree que la mayoría de los vasos linfáticos siguen las arterias de mayor calibre. Según la mayoría de los autores, la vascularización linfática del riñón puede subdividirse en una parte superficial y otra profunda, ubicadas en la región subcapsular y la médula, respectivamente. Ambos sistemas pueden unirse o no cerca del hilio, donde forman varios troncos linfáticos de gran calibre. Los ganglios linfáticos cercanos a la vena cava y a la aorta abdominal reciben la linfa procedente de los riñones. En la corteza hay vasos linfáticos que no siguen la trayectoria de las arterias de mayor calibre, sino que drenan su linfa a un plexo de vasos linfáticos que existe en el hilio.

Inervación renal

La mayoría de las fibras nerviosas que llegan al riñón son fibras simpáticas amielínicas que forman el plexo renal, que discurre junto a la arteria renal. Los cuerpos celulares de estas fibras se localizan probablemente en los plexos aórtico y celíaco. Las fibras simpáticas se distribuyen a través de ramas del árbol arterial renal, y esos mismos vasos son modulados por algunas de esas fibras. Hay otras fibras simpáticas que alcanzan el epitelio de los túbulos renales, las células yuxtaglomerulares e intersticiales y la cápsula del riñón. También se han identificado en el riñón fibras sensitivas y fibras parasimpáticas (probablemente del nervio vago).

Recapitulación de las funciones del riñón

Los riñones regulan la presión arterial. También intervienen en la excreción y en la regulación de la composición y el volumen de los líquidos corporales. En concreto, regulan los solutos (p. ej., sodio, potasio, cloruro, glucosa y aminoácidos) y el equilibrio ácido-base. Así, por ejemplo, durante el verano, cuando se pierde mucho líquido debido a la sudoración, disminuye el volumen urinario y aumenta la osmolaridad de la orina. Durante los meses de invierno, cuando se pierde muy poco líquido, aumenta el volumen urinario y la orina es más diluida. Además, los riñones excretan productos terminales detoxificados, regulan la osmolalidad de la orina y secretan sustancias como medulipina I, renina, prostaglandinas y eritropoyetina. También pueden intervenir en la gluconeogénesis.

Por otra parte, en presencia de la hormona paratiroidea, los riñones facilitan la conversión de una forma menos activa de vitamina D_3 (25-OH-vitamina D_3) en **calcitriol (1,25-[OH]$_2$-vitamina D_3),** su forma más activa, que se encarga de incrementar la absorción de iones calcio y fosfato por el sistema digestivo y de transportarlos al compartimento extracelular del organismo. Aunque todas estas funciones constituyen aspectos importantes de la histopatología renal, en este capítulo solo analizaremos el mecanismo de formación de la orina.

Recapitulación del mecanismo de formación de la orina

Ambos riñones reciben aproximadamente una quinta parte del volumen sanguíneo total (1.200 ml) cada minuto y producen unos 1-2 ml de orina por minuto.

Los dos riñones reciben un volumen importante de la sangre circulante, ya que las arterias renales son de gran tamaño y además son ramas directas de la aorta abdominal. Se puede usar la inulina, un polímero de la fructosa, para medir la velocidad de filtración glomerular (VFG). En esos estudios se ha comprobado que la totalidad del volumen sanguíneo circula por ambos riñones cada 5 min, lo que significa que aproximadamente 1.200 ml de sangre entran en los riñones cada minuto, de los cuales 125 ml/min de filtrado glomerular, la VFG característica para un ser humano adulto, se forma en un individuo medio de sexo masculino. Por consiguiente, cada día se forman 180 l de filtrado glomerular, de los cuales

únicamente 1,5 a 2 l se excretan en forma de orina. Es decir, cada día los dos riñones reabsorben por lo menos 178 l de filtrado glomerular, y solo excretan aproximadamente el 1% del filtrado glomerular total.

En la tabla 19.3 se muestra la estructura y la función de las diferentes regiones del túbulo urinífero.

Tabla 19.3

Estructura y funciones del túbulo urinífero

Región del túbulo urinífero	Funciones principales	Comentarios
Corpúsculo renal: epitelio plano simple, láminas basales fusionadas, podocitos	Filtración	Barrera de filtración: célula endotelial, láminas basales fusionadas, diafragma de filtración
Túbulo proximal: epitelio cúbico simple	Reabsorción del 65-80% del agua, el sodio y el cloruro (con disminución del volumen de ultrafiltrado); reabsorción del 100% de las proteínas, los aminoácidos, la glucosa y el bicarbonato	Bomba de sodio en la membrana basolateral; el ultrafiltrado es isotónico con la sangre
Rama descendente delgada del asa de Henle: epitelio plano simple	Totalmente permeable al agua y ligeramente permeable a las sales (disminución del volumen del ultrafiltrado)	El ultrafiltrado es hipertónico en comparación con la sangre; la urea pasa a la luz tubular
Rama ascendente delgada del asa de Henle: epitelio plano simple	Impermeable al agua, permeable a las sales; el sodio y el cloruro salen del túbulo para pasar al intersticio renal	El ultrafiltrado es hipertónico en comparación con la sangre; la urea sale del intersticio renal y pasa a la luz tubular
Rama ascendente gruesa del asa de Henle: epitelio cúbico simple	Impermeable al agua; el cloruro y el sodio salen del túbulo y pasan al intersticio renal	El ultrafiltrado se vuelve hipotónico en comparación con la sangre; la bomba de sodio-cloruro de la membrana celular basolateral se encarga de crear un gradiente osmótico en el intersticio de la médula externa
Mácula densa: células cilíndricas simples	Vigila la concentración de sodio y el volumen del ultrafiltrado en la luz del túbulo distal	Hace contacto y se comunica con las células yuxtaglomerulares
Células yuxtaglomerulares: células musculares lisas modificadas	Sintetizan y liberan renina a la circulación sanguínea	La renina pone en marcha la reacción para la formación eventual de angiotensina II (v. tabla 19.4)
Túbulo contorneado distal: epitelio cúbico simple	Responde a la aldosterona reabsorbiendo sodio y cloruro de la luz	El ultrafiltrado se vuelve más hipotónico (en presencia de la aldosterona); bomba de sodio en la membrana basolateral; se secreta potasio a la luz
Túbulo colector: epitelio cúbico simple	En presencia de ADH, el agua y la urea salen de la luz y pasan al intersticio renal	La orina se vuelve hipertónica en presencia de ADH; la urea presente en el intersticio es la responsable del gradiente de concentración en el intersticio de la médula interna

ADH, hormona antidiurética.

Filtración en el corpúsculo renal

El componente líquido de la sangre atraviesa la barrera de filtración para convertirse en el ultrafiltrado.

Cuando la sangre pasa de la arteriola glomerular aferente al interior del glomérulo, encuentra una zona de presión diferencial en la que la presión sanguínea intracapilar (60 mmHg) es mayor que las dos fuerzas que se oponen a ella: la presión osmótica coloidal de la sangre (32 mmHg) y la presión oncótica (es decir, la presión del líquido) en el espacio de Bowman (18 mmHg), lo que hace que el líquido salga de los capilares hacia ese espacio. Por consiguiente, el efecto neto o **fuerza de filtración** es de 10 mmHg. El líquido que penetra en el espacio de Bowman recibe el nombre de **ultrafiltrado (glomerular).**

Debido a esta tripartita **barrera de filtración** (célula endotelial, lámina basal, ranura o diafragma de filtración), el material celular y las macromoléculas de gran tamaño no pueden salir del glomérulo; por consiguiente, el ultrafiltrado es similar al plasma (sin las macromoléculas que lo constituyen). Las moléculas de más de 69.000 Da (p. ej., la albúmina) quedan atrapadas en la lámina basal. Además de la masa molecular, también influyen la forma y la carga de las moléculas y el estado funcional de la barrera de filtración en la capacidad de una molécula para atravesar la barrera de filtración. Dado que la barrera de filtración incluye componentes con carga negativa, las macromoléculas con carga negativa tienen menos posibilidades de atravesar la barrera de filtración que las macromoléculas neutras o con carga positiva.

Reabsorción en el túbulo proximal

El túbulo proximal es una zona de gran trasiego en la que se conserva una cantidad enorme de electrólitos, glucosa, aminoácidos, proteínas y agua.

El **ultrafiltrado** sale del espacio de Bowman por el polo urinario y entra en el túbulo contorneado proximal, donde empieza a modificarse. Los materiales que son reabsorbidos de la luz del túbulo proximal pasan a las células epiteliales tubulares, desde donde son exocitados al tejido conjuntivo intersticial. Desde allí, las sustancias reabsorbidas acceden a la rica red de capilares peritubulares y, de ese modo, vuelven al organismo a través de la circulación.

La mayor parte de la reabsorción de los materiales que contiene el ultrafiltrado se produce en el túbulo proximal. Normalmente, se absorben las siguientes cantidades: el 100% de las proteínas, la glucosa y los aminoácidos, casi el 100% de los iones bicarbonato, el 65-80% de los iones sodio y cloruro, y el 65-80% del agua.

La ATPasa Na^+/K^+, la **bomba de transporte activo de sodio** en la membrana plasmática basolateral de las células tubulares proximales, bombea sodio fuera de la célula hacia el intersticio renal. Este movimiento de salida de iones sodio de la célula a través de la membrana basolateral hace que el sodio presente en la tubular abandone el ultrafiltrado y penetre en la célula a través de su membrana apical a través de varios **transportadores mediados.** De este modo, se produce un movimiento neto de sodio del ultrafiltrado al tejido conjuntivo renal. Para mantener la neutralidad de carga, se produce un desplazamiento pasivo de iones cloruro, también por transportadores mediados y a través de canales de cloruro. Además, para mantener el equilibrio osmótico, hay una salida pasiva de agua con el sodio (por ósmosis) a través de canales de acuaporina 1.

Por otra parte, unas bombas que consumen energía, localizadas en el plasmalema apical de las células tubulares proximales, cotransportan aminoácidos y glucosa junto con sodio al interior de la célula para liberarlos al intersticio renal. Las proteínas, que han entrado en la célula dentro de vesículas pinocíticas, son degradadas por enzimas en los endosomas tardíos.

Cada día, los **túbulos proximales** del riñón pueden conservar hasta 140 g de glucosa, 430 g de sodio, 500 g de cloruro, 300 g de bicarbonato, 18 g de iones potasio, 54 g de proteínas y aproximadamente 142 l de agua.

Además, el túbulo proximal libera determinadas sustancias a la luz tubular: iones hidrógeno (H^+), amoníaco, rojo fenol, ácido hipúrico, ácido úrico, bases orgánicas y etilenodiaminotetraacetato, y algunos fármacos, como penicilina.

Asa de Henle y sistema multiplicador de contracorriente

El asa larga de Henle de la nefrona yuxtamedular se encarga de establecer el sistema multiplicador de contracorriente.

El ultrafiltrado glomerular tiene la misma osmolaridad que la sangre circulante. El túbulo proximal no modifica esa osmolaridad, ya que el agua ha salido de la luz en respuesta al movimiento iónico. Sin embargo, la *orina formada* tiene una presión osmótica diferente de la sanguínea. La diferencia en la presión osmótica se establece en las demás regiones del túbulo urinífero. Como ya se ha señalado, la osmolaridad y el volumen de la orina varían, lo que demuestra que los riñones pueden modular esos factores y de hecho lo hacen.

En el intersticio medular renal se mantiene un gradiente de osmolaridad, que aumenta de la unión corticomedular a la zona profunda de la médula. Las asas largas de Henle de las **nefronas yuxtamedulares** ayudan a crear y mantener este gradiente osmótico por medio del **sistema multiplicador de contracorriente** (fig. 19.26). Las células de la rama delgada descendente del asa de Henle son totalmente permeables al agua (a través de los canales de acuaporina 1) y moderadamente permeables a la urea, pero solo son ligeramente permeables a las sales (como el sodio y el cloruro). Por consiguiente, el movimiento del agua reacciona a las fuerzas osmóticas de su microentorno. La rama ascendente delgada es casi totalmente impermeable al agua, pero muy permeable a las sales. Llegados a este punto (que explicaremos más adelante), es importante comprender que la *urea entra* en la luz de las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle.

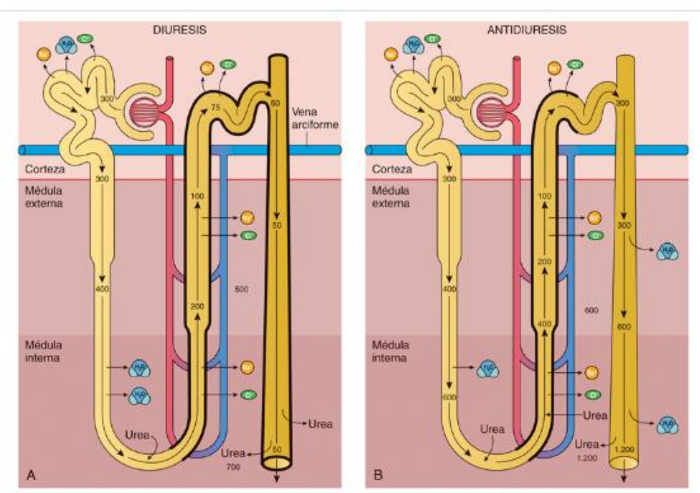


FIG. 19.26 Histofisiología del túbulo urinífero. (A) Sin hormona antidiurética (ADH, diuresis). (B) Con ADH (antidiuresis). Los números indican miliosmoles por litro. Las zonas delimitadas por una *línea gruesa* indican que el túbulo es impermeable al agua. En presencia de ADH, el túbulo colector cambia y se vuelve permeable al agua y aumenta la concentración en el intersticio de la médula interna. En este diagrama se han simplificado los vasos rectos, ya que abarcan todo el túbulo urinífero (v. fig. 19.1).

La rama ascendente gruesa del asa de Henle es totalmente impermeable al agua; no obstante, los **cotransportadores (bombas) de sodio 1, potasio 1 y cloruro 2** extraen activamente, en proporción, dos iones cloruro, uno de sodio y otro de potasio de la luz de los túbulos. Estos iones pasan a las células de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Al mismo tiempo, las bombas ATPasa de sodio-potasio de la membrana celular basolateral (en contacto con la lámina basal) introducen en la célula (del intersticio renal) cantidades equimolares de iones K^+ y extraen de la célula (hacia el intersticio renal) cantidades equimolares de iones Na^+ (junto con iones cloruro mediante un sistema que consume energía). Además, los cotransportadores de Na^+-K^+ de la superficie luminal desplazan una cantidad limitada de iones hidrógeno hacia la luz, acidificando ligeramente el ultrafiltrado y reabsorbiendo iones sodio de la luz hacia el interior de la célula. Sin embargo, la urea no puede entrar ni salir de la luz de la rama ascendente gruesa. Cuando el filtrado asciende, contiene cada vez menos iones sodio y cloruro, pero la misma cantidad de agua. Por consiguiente, disminuye la cantidad de sales que se puede transferir al intersticio. De ese modo, se establece un gradiente de concentración salina en el intersticio renal, de manera que la máxima osmolaridad intersticial se da en la médula y la osmolaridad del intersticio va disminuyendo al acercarse a la corteza.

Puesto que la médula contiene gran densidad de ramas delgadas y gruesas (ascendentes y descendentes) de asas de Henle y túbulos colectores, el gradiente de osmolaridad que se crea es muy intenso y afecta por igual a todos los túbulos (v. fig. 19.26).

Por tanto, si tenemos en cuenta todo lo dicho anteriormente, podemos resumir el movimiento de los iones y el agua, comenzando nuevamente con el ultrafiltrado que, como el lector recordará, es isotónico con la sangre cuando abandona la parte recta del túbulo proximal. Mientras el ultrafiltrado desciende por la rama descendente delgada del asa de Henle, pierde agua *(con lo que disminuye el volumen y aumenta la osmolaridad)* como reacción al gradiente osmótico del intersticio, de tal manera que el filtrado intraluminal se equilibra más o menos con el del tejido conjuntivo circundante. A continuación, este líquido de elevada osmolaridad sube por la rama ascendente delgada del asa de Henle, que es prácticamente impermeable al agua, pero no a las sales. Por tanto, el volumen del ultrafiltrado no varía (es decir, el volumen es el mismo cuando el ultrafiltrado sale de la rama ascendente delgada que cuando entra en ella), pero la osmolaridad del ultrafiltrado intratubular se adapta a la osmolaridad del intersticio.

El líquido que entra en la rama ascendente gruesa del asa de Henle pasa por una zona que es impermeable al agua, pero posee **cotransportadores (bombas) de sodio 1, potasio 1** y **cloruro 2** que extraen iones cloruro, sodio y potasio de la luz. Como el agua no puede salir de la luz, el ultrafiltrado se vuelve *hipotónico, pero su volumen se mantiene constante* al descender hacia la corteza dentro de la rama ascendente gruesa. El cloruro y el sodio que pasaron de la luz de la rama ascendente gruesa al tejido conjuntivo son los responsables de que se cree un gradiente de concentración en el intersticio renal de la médula externa.

Control del filtrado en el aparato yuxtaglomerular

Cuando las células de la mácula densa detectan una concentración reducida de sodio en el ultrafiltrado, hacen que las células yuxtaglomerulares liberen la enzima renina, que convierte el angiotensinógeno circulante en la sangre en angiotensina I.

Las células de la mácula densa controlan el volumen y la concentración de sodio del filtrado. Si la concentración de sodio desciende por debajo de un umbral determinado, las células de la mácula densa hacen dos cosas:

- Inducen la dilatación de las arteriolas glomerulares aferentes, incrementando de ese modo el flujo de sangre hacia el glomérulo.
- En caso de necesidad, activan el sistema **renina-angiotensina-aldosterona** para regular la presión arterial y el equilibrio hídrico del cuerpo, enseñando a las células yuxtaglomerulares a liberar **renina** a la circulación.

La enzima renina escinde el **angiotensinógeno,** una proteína grande fabricada por los hepatocitos y liberada el torrente circulatorio, a un decapéptido conocido como **angiotensina I,** un débil vasoconstrictor. En los capilares pulmonares, aunque también en menor medida en los capilares de los riñones y de otros órganos, la **ECA** convierte la angiotensina I en **angiotensina II,** una hormona con numerosos efectos biológicos (tabla 19.4).

Tabla 19.4

Efectos de la angiotensina II

Función	Resultado
Actúa como un potente vasoconstrictor	Aumento de la presión arterial
Facilita la síntesis y liberación de la aldosterona	Reabsorción del sodio y cloruro de la luz del túbulo contorneado distal
Facilita la liberación de ADH	Reabsorción de agua de la luz del túbulo colector
Estimula la sed	Aumento del volumen de líquido tisular
Inhibe la liberación de renina	Inhibición por retroalimentación
Facilita la liberación de prostaglandinas	Vasodilatación de la arteriola glomerular aferente, lo que permite mantener la velocidad de filtración glomerular

ADH, hormona antidiurética.

La angiotensina II es un vasoconstrictor muy potente que reduce el diámetro de los vasos sanguíneos, y de ese modo cierra las *arteriolas glomerulares eferentes* e incrementa aún más la presión intraglomerular. El aumento de la presión intraglomerular, junto con el del volumen de flujo sanguíneo, da lugar a la filtración glomerular de un volumen de sangre mayor. La angiotensina II actúa también sobre la corteza suprarrenal liberando **aldosterona,** una hormona que actúa fundamentalmente sobre las células de los túbulos contorneados distales, incrementando la reabsorción de iones sodio y cloruro. Por otra parte, la angiotensina II favorece la liberación de **ADH** por el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis), que hace que los túbulos colectores se vuelvan permeables al agua y reabsorban el agua luminal y la transfieran al intersticio renal (v. apartado siguiente sobre la pérdida de agua y urea del filtrado en los túbulos colectores).

Correlaciones clínicas

Una de las causas que contribuyen a la **hipertensión arterial esencial crónica** son las concentraciones elevadas de angiotensina II. En otros tiempos se creía que el aumento de la concentración sanguínea de angiotensina II se debía a una liberación excesiva de renina por las células yuxtaglomerulares del aparato yuxtaglomerular. Actualmente se comprende que el aumento de actividad de la ECA, más que la liberación renal de renina, es directamente responsable de la elevación de angiotensina II.

Pérdida de agua y urea del filtrado en los túbulos colectores

La hormona antidiurética (vasopresina) favorece la conservación de agua y la excreción de orina concentrada.

El filtrado que abandona el túbulo contorneado distal para pasar al túbulo de conexión es hipotónico. Mientras el túbulo colector atraviesa la médula renal para llegar a la zona cribiforme, está sometido también a los mismos gradientes osmóticos que las ramas ascendente y descendente del asa de Henle. En ausencia de **ADH,** las células del túbulo colector y, en menor medida, las células del túbulo contorneado distal son totalmente impermeables al agua (v. fig. 19.26). Por consiguiente, el filtrado u orina no varía en el túbulo colector, y la orina permanece diluida (hipotónica).

Sin embargo, bajo la influencia de la ADH, las células del túbulo colector (y en otros animales, aparte de los seres humanos y los primates, también los túbulos contorneados distales) se vuelven totalmente impermeables al agua, y los túbulos colectores medulares también a la urea. Mientras el filtrado desciende a través de la médula renal por el túbulo colector, está sujeto a los gradientes de presión osmótica creados en las asas de Henle y el agua pasa de la luz de los túbulos colectores al intersticio. Por consiguiente, *en presencia de la ADH,* la orina se **concentra** y se vuelve **hipertónica.**

Además, la concentración de urea aumenta muchísimo en la luz del túbulo colector y, en presencia de ADH, penetra de forma pasiva en el intersticio de la médula interna. Por tanto, gran parte del gradiente de concentración del intersticio renal de la *médula interna* se debe a la presencia de la **urea,** mientras que, en la *médula externa,* la presencia de **sodio** y **cloruro** es responsable del establecimiento del gradiente de concentración.

Se cree que la acción de la ADH depende de los receptores V_2 (receptor de vasopresina) situados en las membranas plasmáticas basolaterales de las **células principales** de los túbulos colectores. Cuando la ADH se une a un receptor V_2:

- Se activan las proteínas Gs.
- La adenilato ciclasa genera monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).
- Se insertan en la membrana plasmática luminal los canales de acuaporina 2 (AQP2), AQP3 y también AQP4 (tabla 19.5).
- Pasa agua de la luz del túbulo colector al interior de la célula.
- Sale agua de la célula a través de los canales de acuaporina 3 (AQP3) y acuaporina 4 (AQP4) (que existen siempre en las membranas celulares basolaterales), y pasa al intersticio renal.
- El incremento del volumen de líquido intersticial aumenta la presión arterial, con lo que también aumenta la VFG.

Tabla 19.5

Tipos de acuaporinas y su ubicación en el túbulo urinífero

Acuaporinas	Localización	Función
Acuaporina 1 (AQP1)	Túbulo proximal y rama descendente delgada del asa de Henle	Estos segmentos son siempre permeables al agua
Acuaporina 2 (AQP2)	En presencia de ADH, se localizan en la superficie luminal de las células principales de los conductos colectores. En ausencia de ADH, permanecen en vesículas apicales de las células principales de los conductos colectores	En presencia de ADH, los conductos AQP2 se introducen en las membranas luminales de las células principales, y el agua puede atravesar las células para acceder al intersticio renal
Acuaporinas 3 y 4 (AQP3 y AQP4)	Presentes siempre en las membranas celulares basolaterales de las células principales de los conductos colectores	Las membranas basolaterales de las células principales de los conductos colectores son siempre permeables al agua

ADH, hormona antidiurética.

Correlaciones clínicas

La **diabetes insípida congénita nefrogénica** es un trastorno ligado al cromosoma X que solo se manifiesta clínicamente en los lactantes de sexo masculino, aunque también puede mostrar una cierta penetrancia clínica en los lactantes femeninos. En los hombres afectados, este trastorno se manifiesta con la formación de una gran cantidad de orina diluida debido a una malformación del receptor V_2. Otros síntomas consisten en fiebre, vómitos e hipernatremia, y una extrema deshidratación. La concentración sanguínea de la hormona antidiurética (ADH) es normal o algo elevada. Sin embargo, el receptor alterado de ADH no puede activar las proteínas G. Por consiguiente, las acuaporinas no se incorporan en la membrana plasmática luminal del túbulo colector, impidiendo que se concentre la orina.

Vasos rectos y sistema de intercambio contracorriente

La luz de la rama arterial de los vasos rectos tiene un diámetro menor que la rama venosa; ambas ramas son totalmente permeables a los electrólitos y al agua.

Los vasos rectos ayudan a mantener el gradiente osmótico en la médula, ya que las ramas arterial y venosa son totalmente permeables al agua y a las sales (fig. 19.27). Por consiguiente, cuando la sangre desciende por la rama arterial, pierde agua y gana sales, y al volver por la rama venosa pierde sales y gana agua, lo que actúa como un **sistema de intercambio de contracorriente.**

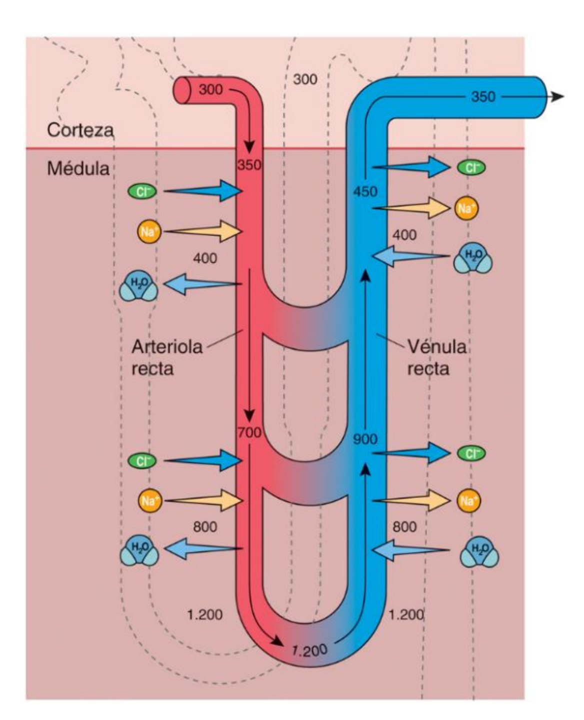


FIG. 19.27 Histofisiología de los vasos rectos. Los números representan miliosmoles por litro. La arteriola recta tiene menor diámetro que la vénula recta.

Este mecanismo garantiza que el sistema de gradientes osmóticos permanezca inalterable, ya que la osmolaridad de la sangre intravascular está más o menos equilibrada con la del intersticio. Sin embargo, como ya se ha señalado, el diámetro luminal de la rama venosa es mayor que el de la rama arterial. Por lo tanto, el volumen de líquido y sales que vuelve desde la médula al sistema venoso por la rama venosa es mayor que el transportado por la rama arterial a la médula.

Conductos excretores

Los conductos excretores del aparato urinario son los cálices menores y mayores, las pelvis renales, los uréteres, la vejiga urinaria y la uretra.

Cálices

Cada cáliz menor recibe orina de la papila renal de una pirámide renal; hasta cuatro cálices menores pueden drenar su orina en un cáliz mayor.

La papila de cada pirámide renal encaja en un **cáliz menor,** una cavidad con forma de embudo que recoge la orina que sale de los conductos de Bellini en la zona cribiforme (fig. 19.28). La parte del vértice de la pirámide que se proyecta hacia el cáliz menor está cubierta por **epitelio de transición,** que actúa como una barrera que separa la orina del tejido conjuntivo intersticial subyacente. Por debajo de la lámina propia hay una delgada capa muscular constituida totalmente por músculo liso. Esta capa muscular empuja a la orina hacia un **cáliz mayor,** una de las tres o cuatro cavidades infundibulares de mayor tamaño, cada una de las cuales recoge orina de 2-4 **cálices menores.** Los cálices mayores tienen una estructura similar a la de los menores y a la de la **pelvis renal,** la región proximal expandida de los uréteres. Las paredes de los conductos excretores van aumentando de espesor desde los cálices menores hasta la vejiga urinaria.

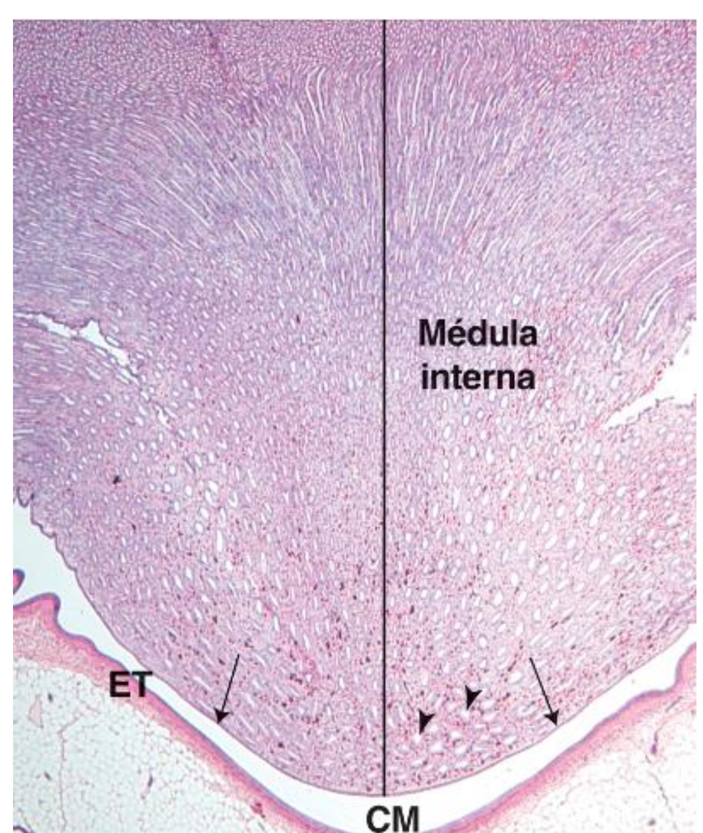


FIG. 19.28 Obsérvese que el cáliz menor (CM) recibe orina desde los conductos papilares de Bellini *(puntas de flecha)* que abandona la médula de las pirámides en la zona cribiforme *(entre las dos flechas).* El cáliz menor está revestido de epitelio de transición (ET) (×56).

Uréter

Los uréteres transportan la orina desde los riñones hasta la vejiga urinaria.

Cada **uréter** tiene un diámetro de 3 a 4 mm y una longitud de 25 a 30 cm, y atraviesa la base de la vejiga urinaria. Los uréteres son tubos huecos formados por una mucosa que tapiza la luz, una capa muscular *(muscularis)* y una cubierta de tejido conjuntivo fibroso (figs. 19.29 y 19.30).

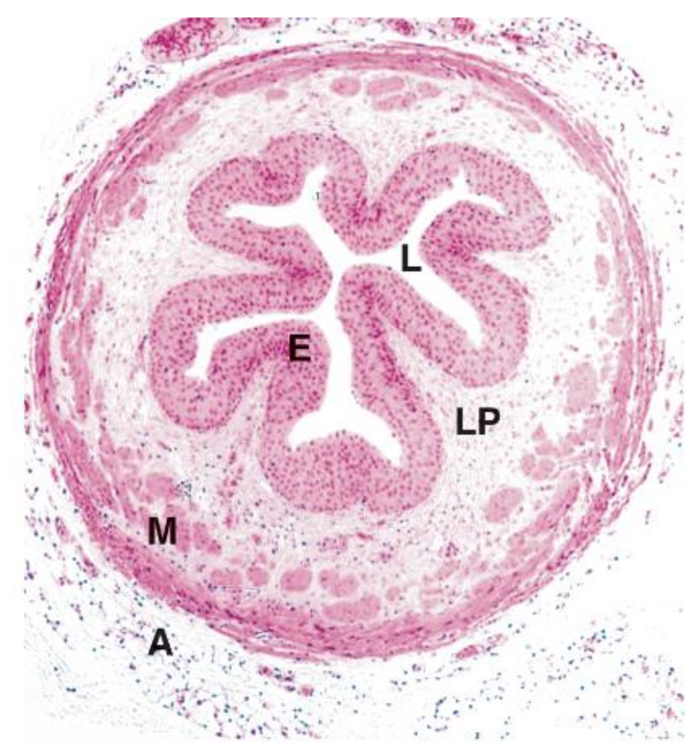


FIG. 19.29 Micrografía a muy bajo aumento de un corte transversal de un uréter que muestra el epitelio de transición (E) tapizando la luz (L). La lámina propia (LP) es un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular rodeado por una capa longitudinal interna y una circular externa de fibras musculares lisas (M). Obsérvese que la cubierta de músculo está rodeada de tejido conjuntivo fibroso (A) (×56).

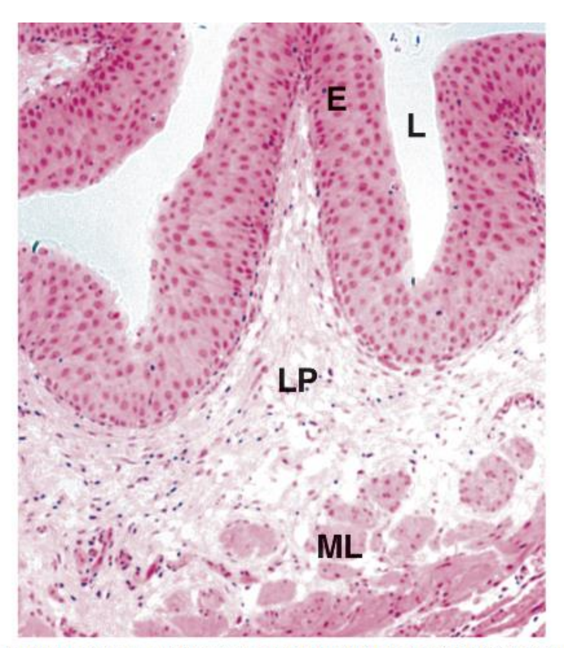


FIG. 19.30 Micrografía a bajo aumento de un corte transversal del uréter que muestra el epitelio de transición (E) tapizando la luz (L). La lámina propia (LP) está compuesta de un tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular rodeado una capa longitudinal interna y una capa circular externa de fibras musculares lisas (ML) (×132).

La **mucosa** del uréter presenta varios pliegues que se proyectan hacia la luz cuando el uréter está vacío, pero desaparecen cuando este se distiende. El **revestimiento epitelial de transición,** de entre tres y cinco capas celulares de espesor, descansa sobre una capa de tejido conjuntivo fibroblástico denso e irregular, que constituye la **lámina propia.** Como siempre, el epitelio está separado de la lámina propia subyacente por una lámina basal.

La **muscular** está constituida por dos capas inseparables de células musculares lisas. La disposición de estas capas es la opuesta a la que se observa en el tubo digestivo, ya que la capa externa presenta una organización circular y la capa interna una organización longitudinal. Esta disposición se cumple en los dos tercios proximales del uréter, pero en el tercio inferior, cerca de la vejiga urinaria, se suma a la superficie de la cubierta muscular existente una tercera capa muscular, cuyas fibras se orientan en sentido longitudinal. Por consiguiente, en el tercio inferior del uréter, las fibras musculares se orientan en sentido **longitudinal externo, circular medio** y **longitudinal interno.** No obstante, conviene señalar que, como en el tubo digestivo, estas capas musculares presentan una configuración helicoidal, en la que el paso de vuelta de las hélices varía entre corto y largo, lo que produce el aspecto de una orientación circular o longitudinal.

La **cubierta fibrosa externa** del uréter no presenta rasgos destacables. En sus extremos proximal y distal se fusiona con la cápsula renal y con el tejido conjuntivo de la pared vesical, respectivamente. En contra de lo que cabría esperar, la orina no desciende por el uréter a causa de la fuerza de la gravedad, sino que las contracciones musculares de la pared ureteral generan ondas peristálticas que empujan la orina hacia la vejiga urinaria. Al atravesar la cara posterior de la base de la vejiga, los uréteres siguen una trayectoria oblicua de unos 2 a 3 cm a través de la pared muscular de la vejiga urinaria. Dado que la pared muscular de la vejiga urinaria mantiene un tono constante, los tramos que atraviesan esta pared muscular están comprimidos, lo que impide el reflujo de la orina hacia los uréteres. En el punto en que los uréteres desembocan en la luz vesical hay una porción de mucosa parecida a una válvula que cuelga sobre cada uno de los orificios ureterales, lo que contribuye igualmente a impedir el reflujo de la orina de la vejiga hacia los uréteres.

Vejiga urinaria

La vejiga urinaria almacena la orina hasta que está lista para ser expulsada.

La **vejiga urinaria** es esencialmente un órgano para almacenar la orina hasta que alcanza la presión suficiente para inducir la necesidad de miccionar (vaciar la vejiga). Presenta algunas regiones anatómicas importantes, como un **cuerpo** de gran tamaño que se expande para almacenar la orina y un **cuello** mucho más pequeño, que conecta la vejiga con la uretra. Desde el punto de vista histológico, la vejiga posee una **mucosa** constituida por un **epitelio de transición (urotelio)** y una capa de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular subyacente o **lámina propia,** rodeada por una gruesa **cubierta muscular lisa.** La cubierta más externa de la vejiga es una **serosa** en su parte posterior, mientras que en la cara anterior presenta una **adventicia** mediante la que la vejiga se adhiere a la pared abdominal anterior (figs. 19.31 a 19.33). La región triangular de la superficie interior de la vejiga, cuyos vértices son los orificios de los dos uréteres y la uretra, se conoce como ***trígono.*** La mucosa del trígono siempre es lisa. El origen embrionario del trígono difiere del origen del resto de la vejiga. La mucosa de la vejiga vacía, con la excepción de la región del trígono, está dispuesta en numerosos pliegues, que desaparecen cuando la orina distiende la vejiga. Durante la distensión, las **células abovedadas,** grandes y redondas, del epitelio de transición se estiran y adquieren forma aplanada.

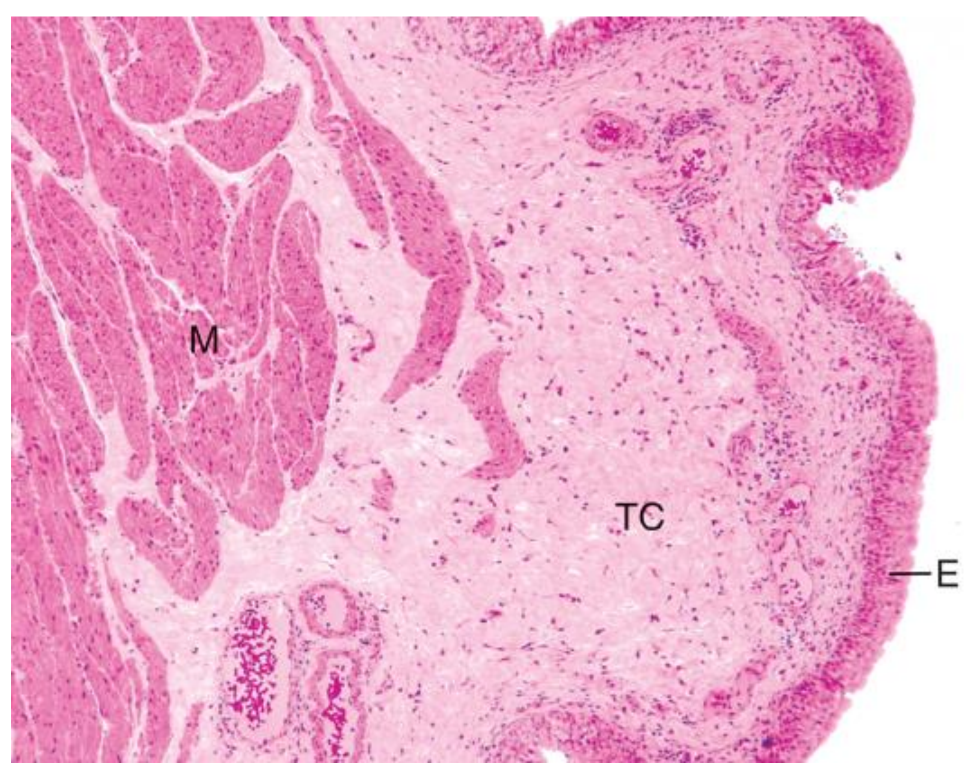


FIG. 19.31 Micrografía a bajo aumento de la vejiga urinaria de un mono. Se visualizan el epitelio (E), el tejido conjuntivo subepitelial (TC) y la cubierta muscular (M) de la vejiga (×58).

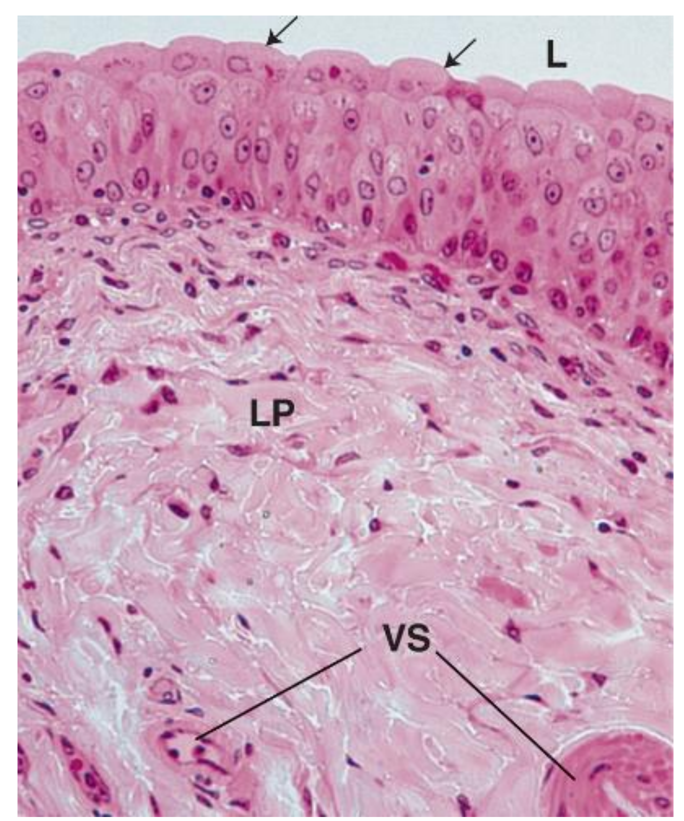


FIG. 19.32 Micrografía a aumento medio de la vejiga que muestra las células abovedadas *(flechas)* del epitelio de transición. La lámina propia (LP) celular está bien vascularizada (VS). L, luz (×270).

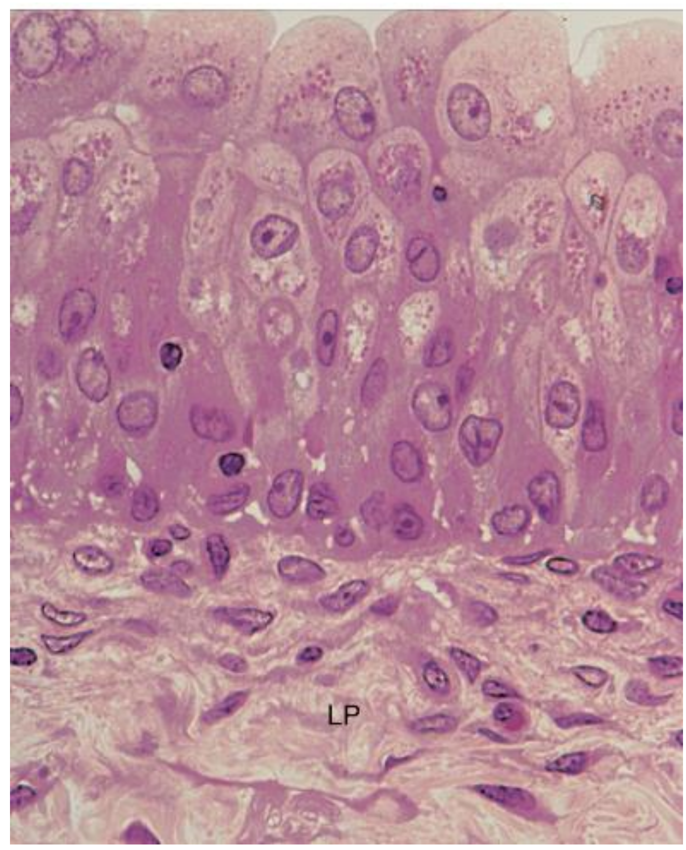


FIG. 19.33 Micrografía a gran aumento del epitelio de transición de la vejiga de un mono. Obsérvense las enormes células abovedadas que protruyen hacia la luz. *LP*, lámina propia (×540).

La adaptación de la morfología celular en bóveda se produce gracias a una característica única del **plasmalema de las células epiteliales de transición,** que está formada por un mosaico de **placas,** o zonas especializadas rígidas y gruesas, dispersas por la membrana celular normal, conocida como **regiones interplaca.** Cuando la vejiga está vacía, las zonas de placas se pliegan en contornos irregulares y angulares, que desaparecen cuando la célula se distiende. Estas regiones de placas rígidas, ancladas a unos filamentos citoplásmicos, se parecen a las uniones comunicantes, pero este parecido es únicamente aparente. Parece ser que las placas son impermeables al agua y a las sales. Por tanto, estas células actúan como barreras osmóticas entre la orina y la lámina propia subyacente. Las células superficiales del epitelio de transición están unidas por desmosomas y, posiblemente, por uniones estrechas, que también ayudan a formar la barrera osmótica al impedir el paso del líquido entre las células.

La **lámina propia** de la vejiga tiene dos capas, una capa de tejido conjuntivo colagenoso irregular y denso más *superficial* (justo por debajo del epitelio) y una capa *más profunda* de tejido conjuntivo más laxo, constituido por una mezcla de fibras elásticas y colágeno. La lámina propia no contiene glándulas, salvo en la zona que rodea el orificio ureteral, donde pueden encontrarse **glándulas mucosas.** Normalmente, estas glándulas abarcan solo el estrato superficial de la lámina propia. Secretan un líquido viscoso y transparente que aparentemente lubrica el orificio uretral.

La totalidad de la cubierta muscular de la vejiga urinaria, conocida como **músculo detrusor,** consta de tres estratos entrelazados de fibras de músculo liso que únicamente se evidencian en la región del cuello vesical. En ese punto se identifica una delgada capa longitudinal interna, una capa circular media más gruesa y una delgada capa longitudinal externa. La capa circular media está entrelazada con fibras elásticas y forma el **músculo del esfínter interno** alrededor del orificio interno del cuello vesical, justo antes de su unión con la uretra. El tono constante de este músculo impide el vaciado de la vejiga hasta que la presión del líquido es lo bastante intensa para relajar el esfínter interno e iniciar la micción. Afortunadamente, los seres humanos y muchos animales domesticados pueden controlar la micción por medio del sistema nervioso voluntario gracias a la presencia de un segundo esfínter muscular. Cuando la uretra atraviesa el suelo de la pelvis (una región conocida como *diafragma urogenital*), unas **fibras musculares esqueléticas** forman el **esfínter externo de la vejiga,** que es en realidad un esfínter de la **uretra membranosa.** Este esfínter muscular está sometido al control voluntario. Aunque se contraiga el músculo detrusor y se relaje el esfínter muscular interno de la vejiga para intentar vaciar la vejiga, la contracción voluntaria del esfínter externo impide que la orina pase a la uretra (en el apartado siguiente se describen la inervación de la vejiga y el control de la micción).

La **adventicia** vesical está formada por un tipo de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular que contiene bastantes fibras elásticas. En la cara posterior, la adventicia está cubierta por una reflexión peritoneal sobre la pared de la vejiga, formando una **serosa.**

Correlaciones clínicas

El cáncer de vejiga es una de las neoplasias más frecuentes. El 50% de los casos afectan a personas fumadoras, aunque en el 30% de los casos se atribuye a una exposición en los lugares de trabajo a sustancias cancerígenas, como la naftilamina y la bencidina. El cáncer de vejiga puede aparecer en personas jóvenes, aunque es más frecuente en hombres mayores (66%) que en mujeres mayores (33%), y casi siempre comienza en el epitelio de transición de la vejiga. Los síntomas del cáncer vesical consisten en la aparición de sangre en la orina, con o sin dolor, seguido más tarde de micciones dolorosas y frecuentes. El cáncer de vejiga suele diagnosticarse precozmente y es posible curarlo, aunque se producen recidivas. Por este motivo, es necesario hacer un seguimiento a los pacientes durante el resto de su vida. Cada año mueren en todo el mundo casi 200.000 personas a causa del cáncer vesical.

Micción

La **micción (orinar; vaciar la vejiga urinaria)** es un proceso controlado por los sistemas nerviosos autónomo y voluntario. El control autónomo de la vejiga urinaria comprende dos componentes: sensitivo y motor. Las **fibras sensitivas** se originan en los receptores de distensión y vigilan el grado de distensión de la pared vesical como consecuencia de la orina acumulada. El **componente motor** está controlado por **nervios parasimpáticos** cuyas fibras preganglionares, que nacen en neuronas parasimpáticas preganglionares ubicadas en los segmentos medulares S2 y S3, hacen sinapsis en neuronas parasimpáticas posganglionares situadas en pequeños ganglios parasimpáticos presentes en la pared de la vejiga urinaria. Las **fibras posganglionares** de estos ganglios inervan el músculo detrusor y el esfínter interno de la vejiga. Cuando la vejiga se distiende hasta un cierto punto, las señales procedentes de los receptores de distensión inducen la *contracción del músculo detrusor y la relajación del esfínter urinario interno,* de modo que la vejiga puede expulsar la orina. Sin embargo, para que se produzca realmente la micción, las **fibras motoras somáticas** que viajan con el nervio pudendo deben permitir la *relajación del esfínter vesical externo,* y abrir de ese modo la luz del segmento membranoso de la uretra. Una persona normal micciona 1,5 a 2 l de orina cada día.

Uretra

La uretra conduce la orina de la vejiga urinaria al exterior del cuerpo.

La vejiga urinaria drena a través de la **uretra,** una única estructura tubular que comunica con el exterior permitiendo que la orina pueda salir del cuerpo. Cuando la uretra atraviesa el **periné (diafragma urogenital; suelo de la pelvis),** fibras musculares esqueléticas procedentes del periné forman el **esfínter muscular externo** alrededor de la uretra. Este músculo permite controlar voluntariamente la micción (v. anteriormente). La uretra masculina es más larga que la femenina y cumple una función doble, ya que sirve de vía de salida para la orina y también para el semen.

Correlaciones clínicas

La pérdida del control voluntario sobre el *esfínter muscular externo* de la uretra provoca *incontinencia urinaria,* un trastorno que afecta sobre todo a las mujeres mayores.

Uretra femenina

La uretra femenina tiene una longitud de 4 a 5 cm y un diámetro de 5 a 6 mm, aproximadamente. Va desde la vejiga urinaria hasta el orificio ureteral externo, situado justo por encima y por delante de la abertura vaginal. Normalmente, su luz está colapsada, excepto durante la micción. Está tapizada por un **epitelio de transición** cerca de la vejiga y por un **epitelio plano estratificado no queratinizado** en el resto. Dispersos por el epitelio se identifican pequeñas zonas de epitelio cilíndrico pseudoestratificado. La mucosa forma pliegues longitudinales debido a la organización de la **lámina propia** fibroelástica. A lo largo de toda la uretra existen numerosas **glándulas de Littre** que secretan moco transparente.

La mucosa está rodeada por una delgada cubierta eréctil vascular, parecida al cuerpo esponjoso masculino. La capa muscular de la uretra se continúa con la de la vejiga, pero consta solo de dos capas, una de músculo liso longitudinal interna y otra circular externa. Como ya se ha comentado antes, donde la uretra atraviesa el periné, está rodeada por un esfínter de músculo esquelético que permite controlar voluntariamente la micción.

Uretra masculina

La uretra masculina tiene unos 20 cm de longitud y las tres regiones en las que se divide se denominan de acuerdo con las estructuras por las que atraviesan.

- **Uretra prostática.** Con una longitud de 3 a 4 cm, discurre en su totalidad por el interior de la glándula prostática. Está revestida por un epitelio de transición y recibe numerosos conductos de pequeño tamaño procedentes de la próstata, del utrículo prostático (un homólogo rudimentario del útero) y de los dos conductos eyaculadores.
- **Uretra membranosa.** Tiene 1 a 2 cm de longitud. Este segmento debe su nombre a que atraviesa el periné. Está revestida por un epitelio cilíndrico estratificado con algunas zonas dispersas de epitelio cilíndrico pseudoestratificado. Como ya se ha señalado, las fibras musculares esqueléticas procedentes del periné forman un esfínter alrededor de esta porción de la uretra, lo que proporciona un control voluntario sobre la micción.
- **Uretra esponjosa (uretra peniana).** Es el segmento más largo de la uretra (15 cm de longitud), recorre el pene en toda su longitud y termina en el extremo del glande, en el orificio uretral externo. Este segmento debe su nombre a que se encuentra dentro del cuerpo esponjoso. Está tapizado por un epitelio cilíndrico estratificado con algunas zonas dispersas de epitelio cilíndrico pseudoestratificado y plano estratificado no queratinizado. El extremo terminal dilatado de la uretra a nivel del glande (la **fosa navicular**) está tapizado por epitelio plano estratificado no queratinizado.

La **lámina propia** de los tres segmentos está formada por tejido conjuntivo fibroblástico laxo muy vascularizado. Alberga numerosas **glándulas de Littre,** cuya secreción mucosa lubrica el revestimiento epitelial de la uretra.

Correlaciones clínicas

Las **infecciones del tracto urinario (ITU)** suelen afectar a la vejiga urinaria **(cistitis aguda).** No obstante, en algunos casos, la infección puede ascender por los uréteres y afectar a los riñones **(pielonefritis).** En el caso de la cistitis aguda, los síntomas consisten en micciones frecuentes y con sensación de dolor o quemazón. Sin embargo, si estas alteraciones se acompañan de fiebre y dolor en la región lumbar y, en ocasiones, de vómitos (manifestaciones que aparecen todas en un período de tiempo muy corto), el médico debe sospechar una posible pielonefritis. En la mayoría de los casos, la infección se debe a la invasión de las vías urinarias por el microorganismo **Escherichia coli.** Como el origen habitual de *E. coli* es el ano, las ITU son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, debido a la proximidad de la uretra al ano. Además, en las mujeres que se han sometido a una histerectomía, la conexión entre la vejiga y la pared abdominal anterior es más débil y la vejiga urinaria tiende a prolapsarse, dificultando aún más el vaciado vesical. La orina atrapada suele favorecer la proliferación de *E. coli* en la vejiga, lo que incrementa el riesgo de cistitis aguda. En la mayoría de los casos, la antibioterapia permite erradicar la cistitis aguda. La pielonefritis es un trastorno muy grave que hay que tratar con antibióticos y, en ocasiones, incluso con una intervención quirúrgica.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 19.34 a 19.36.

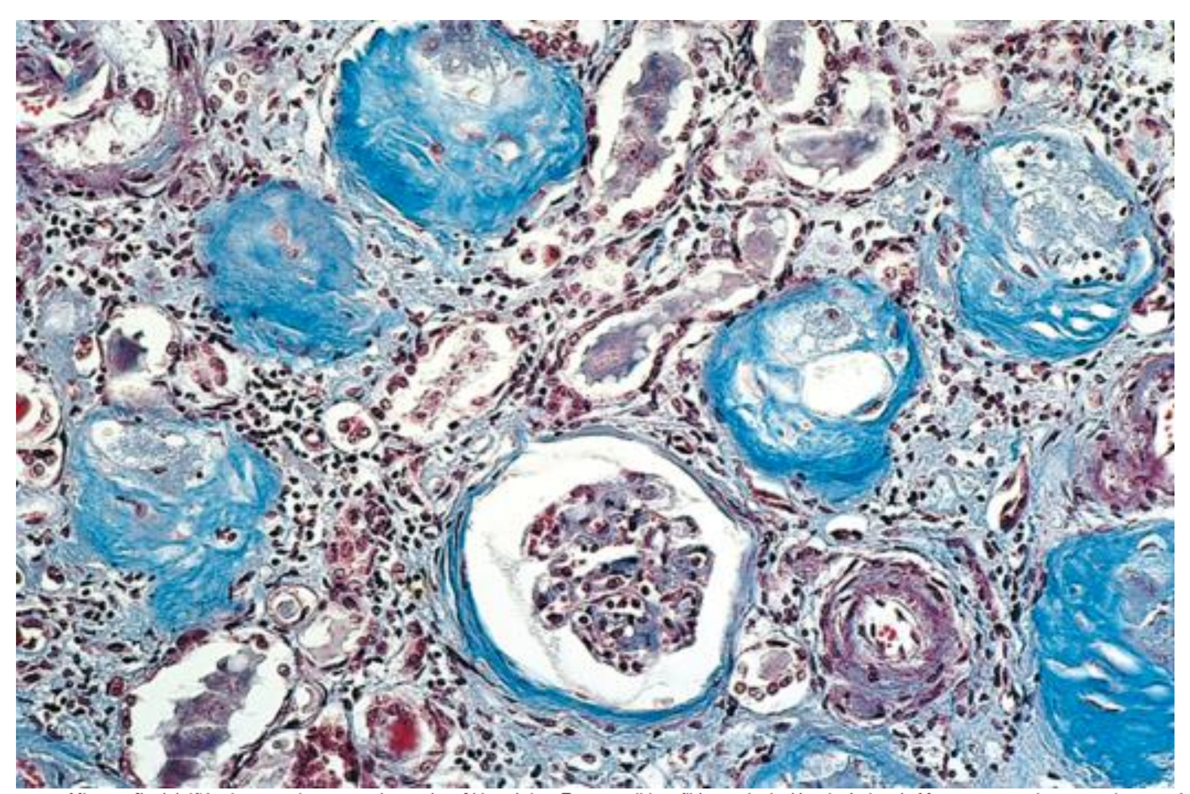


FIG. 19.34 Micrografía del riñón de un paciente con glomerulonefritis crónica. En este tejido teñido con la tinción tricrómica de Masson se puede ver que la mayoría de los glomérulos han sido reemplazados por fibras de colágeno que se tiñen de azul. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:925.)

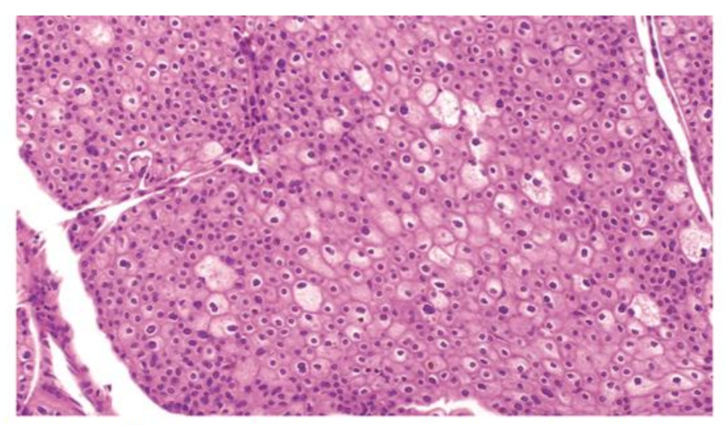


FIG. 19.35 Micrografía del riñón de un paciente con carcinoma de células renales de tipo cromófobo, como demuestra la presencia de células pálidas de tipo cromófobo con un halo nuclear. (Reproducido con autorización de Kumar Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:955.)

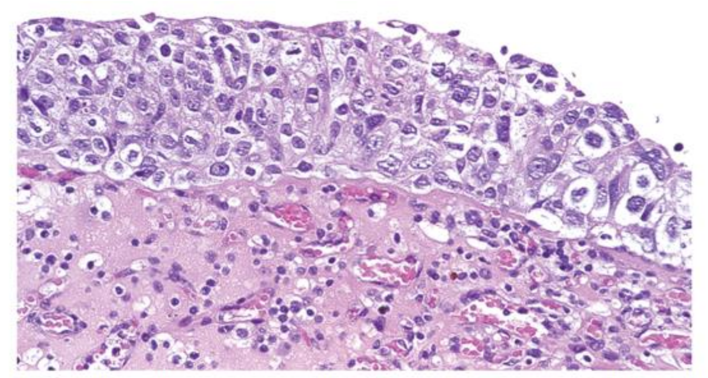


FIG. 19.36 Micrografía de la vejiga urinaria de un paciente con carcinoma *in situ* plano. Se pueden observar los característicos núcleos grandes y pleomorfos de las células epiteliales de transición. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:967.)

Instrucciones del laboratorio de histología: aparato urinario

Riñón

Corteza

La corteza renal se caracteriza por corpúsculos renales rodeados de túbulos que están rodeados por los túbulos contorneados proximal y distal del laberinto cortical y por los senos medulares compuestos por túbulos colectores y la parte recta de los túbulos proximal y distal. Obsérvese que, incluso a bajo aumento, la capa parietal de la cápsula de Bowman y el espacio urinario son claramente evidentes (v. fig. 19.2, R, M, P, E). A aumento medio se observa que la capa parietal de la cápsula de Bowman está compuesta por un epitelio plano simple que rodea el espacio urinario. La porción de la mácula densa de la parte recta del túbulo distal es claramente evidente por la proximidad de los núcleos estrechamente empaquetados de las células de la mácula densa. Los túbulos contorneados proximales son distinguibles por la tinción más oscura de sus células grandes en comparación con las células más pequeñas y teñidas más claramente del túbulo contorneado distal (v. fig. 19.3, P, E, M). A gran aumento pueden apreciarse los capilares glomerulares del corpúsculo renal llenos de sangre y es evidente la relación entre la arteriola glomerular aferente y la mácula densa. Obsérvese que las células grandes teñidas más oscuras del túbulo contorneado proximal están bien representadas (v. fig. 19.4, E, AG, MD, TCP).

Otra micrografía a bajo aumento de la corteza renal muestra el corpúsculo renal rodeado de perfiles transversales de un túbulo contorneado proximal (TCP) y un túbulo contorneado distal (TCD). Puesto que el TCP es mucho más largo que el TCD, el cociente entre los perfiles del TCP y el TCD es aproximadamente de 7:1. Los túbulos contorneados proximales tienen células más grandes y teñidas de forma más oscura que las células del túbulo contorneado distal. Los senos medulares, que alojan los túbulos colectores corticales y las ramas ascendentes gruesas y las ramas descendentes gruesas del asa de Henle, son evidentes. Obsérvese que las membranas celulares de los túbulos colectores son también evidentes, lo que facilita su identificación. Las células de las ramas descendentes gruesas se parecen a las de los túbulos contorneados proximales, mientras que las células de las ramas ascendentes gruesas se parecen a las de los túbulos contorneados distales (v. fig. 19.14, CR, TCP, TCD, TC, RAG, RDG). Una micrografía a aumento medio de la corteza renal muestra un corpúsculo renal rodeado por perfiles de los túbulos contorneados proximal y distal y demuestra diferencias numéricas e histológicas, con un cociente aproximado de 7:1 entre los perfiles contorneados proximal y distal, así como células más grandes y oscuras del túbulo proximal frente a las células más pequeñas y claras del túbulo contorneado distal. El conducto colector cortical muestra células teñidas más claras con membranas celulares obvias (v. fig. 19.15, CR, TCP, TCD, TCC).

Médula

Un corte longitudinal de la zona externa de la médula renal a aumento medio muestra las ramas delgada y gruesa del asa de Henle. Obsérvese que las células que componen la rama delgada son planas, mientras que las de la rama gruesa tienen una forma cúbica. Los túbulos colectores medulares no se diferencian de sus porciones corticales. Las diferencias entre la arteria recta y la vena recta son evidentes, de manera que la arteria recta tiene una pared más gruesa que la vena recta (v. fig. 19.17, RG, RD, TC, AR, VR). Un corte transversal de una región similar de la zona externa de la médula muestra las células cúbicas de los túbulos colectores medulares, así como las ramas delgadas del asa de Henle y las células endoteliales de los vasos rectos (v. fig. 19.21, TC, AH, E).

Un corte transversal de la papila renal muestra los conductos papilares grandes de Bellini que se parecen a los túbulos colectores por el hecho de que sus células están levemente teñidas y presentan membranas celulares obvias entre las células adyacentes. Sin embargo, estas células son cilíndricas en lugar de cúbicas. Además, obsérvense las diferencias entre las células cúbicas de las ramas gruesas del asa de Henle y las células escamosas de las ramas delgadas del asa de Henle. Obsérvense también las paredes gruesas de la arteria recta (v. fig. 19.23, CP, RD, RG, AR).

Cálices (cáliz menor)

La médula interna finaliza en la papila renal, donde los conductos papilares de Bellini se abren en la zona cribiforme para llevar la orina al cáliz menor, una estructura con forma de embudo tapizada de epitelio de transición y que se abre en un cáliz mayor (v. fig. 19.28 *puntas de flecha, área entre las dos flechas,* CM, ET).

Uréter

Una micrografía a muy bajo aumento de un corte transversal de un uréter muestra el epitelio de transición que tapiza su luz. Obsérvese que el tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular de la lámina propia está rodeado de dos capas de fibras musculares lisas, una longitudinal interna y una circular externa (lo contrario al aparato digestivo). La cubierta muscular está rodeada de un tejido conjuntivo fibroso, conocido como adventicia (v. fig. 19.29, E, L, LP, M, A). La imagen a gran aumento del uréter muestra el revestimiento epitelial de transición de la luz. Ello demuestra la celularidad de la lámina propia y las dos capas de músculo liso de la cubierta muscular (v. fig. 19.30, E, L, LP, ML).

Vejiga urinaria

A muy bajo aumento la vejiga urinaria muestra su grueso epitelio de transición y también una gruesa capa de tejido conjuntivo, la lámina propia, que se pliega cuando la vejiga está vacía. También se aprecia la amplia cubierta de músculo (v. fig. 19.31, E, TC, M). A aumento medio se aprecia el revestimiento epitelial de transición de la luz. Obsérvese que las células más superficiales del epitelio de transición son grandes células abovedadas. La lámina propia está bien provista de elementos celulares y vasculares (v. fig. 19.32, L, *flechas,* LP, VS). A gran aumento, las células abovedadas están bien perfiladas y es obvio que algunas ellas tienen dos núcleos. Obsérvese la celularidad de la lámina propia (v. fig. 19.33, LP).

Preguntas de revisión

1. Un paciente con síndrome de Alport manifiesta problemas de audición y nefritis. Este trastorno hereditario se debe a mutaciones en:

   a. colágeno de tipo I
   b. colágeno de tipo II
   c. colágeno de tipo III
   d. colágeno de tipo IV
   e. colágeno de tipo VII

2. ¿En cuál de las siguientes estructuras se produce la máxima reducción del volumen del ultrafiltrado?

   a. túbulo proximal
   b. rama descendente delgada del asa de Henle
   c. rama ascendente delgada del asa de Henle
   d. rama ascendente gruesa del asa de Henle
   e. túbulo colector

3. ¿Cuál de las regiones siguientes del asa de Henle contiene un ultrafiltrado hipotónico?

   a. rama descendente gruesa
   b. rama descendente delgada
   c. asa de Henle
   d. rama ascendente delgada
   e. rama ascendente gruesa

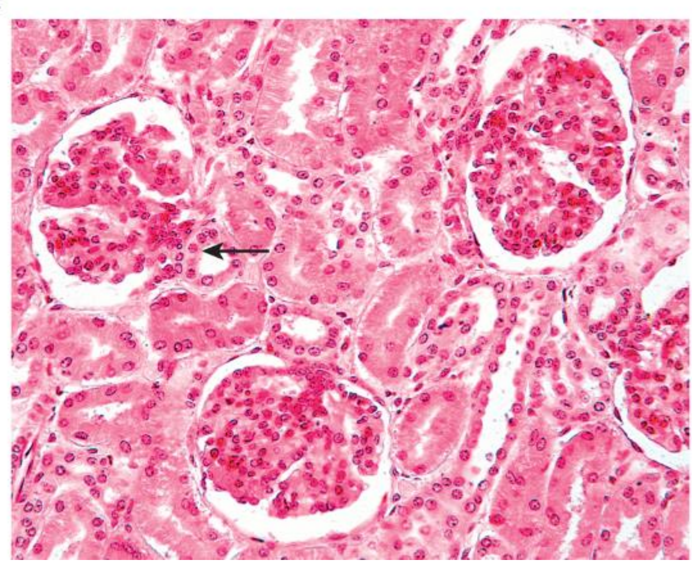
4. La sangre de la arteriola glomerular eferente entra en el:

   a. glomérulo
   b. entramado capilar peritubular.
   c. arteria interlobular
   d. arteria arciforme
   e. vena estrellada

5. ¿En cuál de las siguientes estructuras se libera la renina?

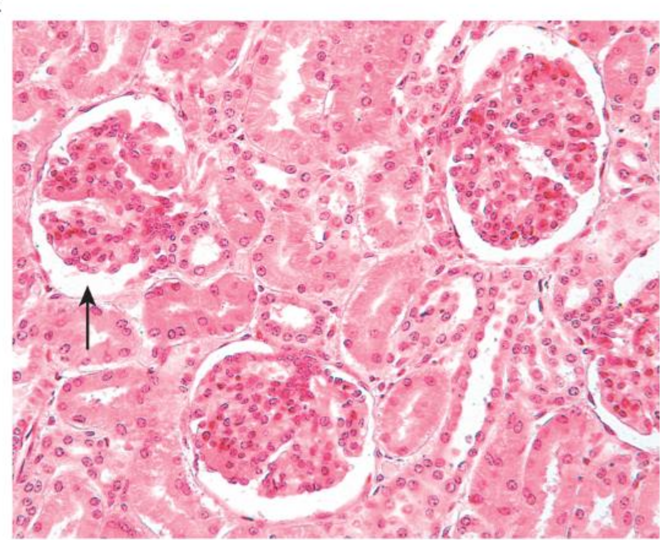
a. túbulos proximales
b. mácula densa
c. rama descendente del asa delgada del asa de Henle
d. células yuxtaglomerulares
e. túbulo colector

6.



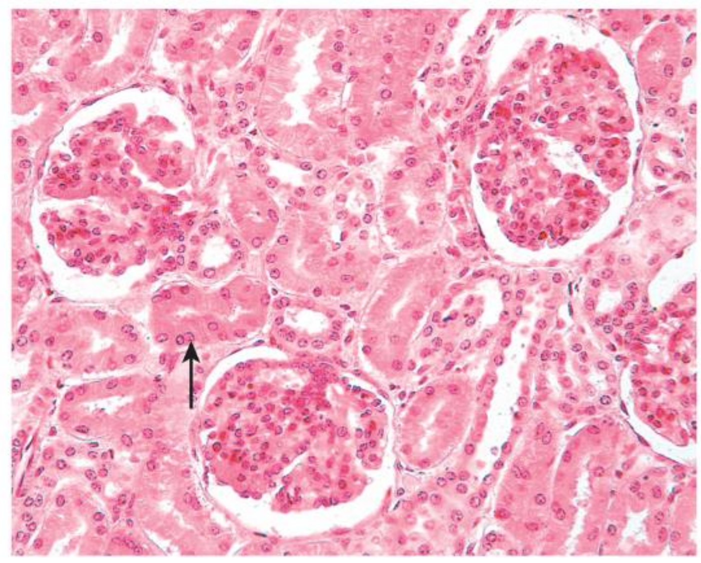
La estructura indicada por la punta de flecha:
a. libera renina
b. libera angiotensina I
c. es un túbulo contorneado proximal
d. se une a la arteriola glomerular aferente
e. se localiza en el polo urinario del corpúsculo renal

7.



El espacio en el que está la punta de la flecha está ocupado normalmente por:
a. aire
b. plasma
c. suero
d. ultrafiltrado
e. orina

8.



La célula indicada por la punta de flecha:

a. añade aminoácidos a la luz
b. elimina iones sodio de la luz
c. elimina urea de la luz
d. añade iones cloruro a la luz
e. añade agua a la luz

9. ¿Cuál de las siguientes estructuras se localiza en la corteza renal?

a. arteria recta
b. arteria interlobar
c. cáliz menor
d. arteriola glomerular eferente
e. asa de Henle

10. ¿Cuál de las siguientes sustancias es secretada por las células yuxtaglomerulares del riñón?

a. angiotensinógeno
b. vasopresina
c. renina
d. rennina
e. eritropoyetina

Respuestas

1. D. Los pacientes con síndrome de Alport, un trastorno autosómico recesivo, presentan mutaciones en los genes que codifican las cadenas α3 y α4 del colágeno de tipo IV. Estos pacientes sufren con frecuencia insuficiencia renal y pueden precisar un trasplante renal. Los colágenos de tipo I, II, III y VII no se ven afectados por esta mutación.
2. A. En el túbulo proximal se reabsorbe el 65%, e incluso el 80% del volumen de líquido. Del 20-35% del volumen de agua que queda, un gran porcentaje abandona la rama descendente delgada, pero en parte vuelve a entrar en la rama ascendente delgada del asa de Henle. Esta rama ascendente gruesa es impermeable al agua y la permeabilidad del túbulo colector es variable, dependiendo de la presencia o no de la hormona antidiurética (vasopresina).
3. E. La rama ascendente gruesa del asa de Henle es completamente impermeable al agua. Sin embargo, posee bombas de cloruro (y de sodio) que impulsan la salida de las sales del ultrafiltrado, volviéndolo hipotónico (hasta 100 mOsm/l). La rama descendente delgada del asa de Henle pierde agua y gana sales. Por lo tanto, tiene una osmolaridad muy alta. La rama ascendente delgada es prácticamente impermeable al agua, pero es plenamente permeable a las sales, que salen de la luz, pero el ultrafiltrado mantiene aún una alta osmolaridad.
4. B. La sangre procedente de la arteriola glomerular eferente de las nefronas corticales entra en la red capilar paratubular. La sangre procedente del glomérulo entra en la arteriola glomerular eferente. La arteriola interlobular suministra sangre a la arteriola glomerular aferente. La sangre de la arteria arciforme entra en la arteriola interlobular. Las venas estrelladas drenan la cápsula del riñón, las porciones terminales de las arteriolas glomerulares eferentes y el plexo capilar periarterial y aportan su sangre a las venas interlobulares.
5. D. La renina es sintetizada y liberada por las células yuxtaglomerulares, que son células musculares lisas modificadas de las arteriolas glomerulares aferentes (y también eferentes). Los túbulos proximales, la mácula densa, las ramas delgadas de Henle y el túbulo colector no tienen renina.
6. D. La estructura indicada por la flecha es la mácula densa, la parte del túbulo distal (no del túbulo proximal) que mide el ritmo del flujo y la osmolaridad del ultrafiltrado. Está pegada a la arteriola glomerular aferente y, en caso de necesidad, estimula las células yuxtaglomerulares, las células musculares lisas modificadas del vaso, a liberar al torrente sanguíneo la renina almacenada. La renina, una enzima, escinde el angiotensinógeno, un péptido pequeño fabricado por los hepatocitos, para formar angiotensina I. La mácula densa se localiza en el polo vascular, no en el polo urinario, del corpúsculo renal.

7. D. El espacio indicado por la flecha se conoce como espacio de Bowman (espacio urinario) y normalmente está lleno de ultrafiltrado. Nunca contiene aire. La sangre se filtra por los capilares glomerulares y los podocitos filtran el plasma. El suero es el líquido que queda de la sangre después de la coagulación. La orina se forma al modificarse el ultrafiltrado por la nefrona y los túbulos colectores.
8. B. La flecha señala una célula del túbulo contorneado proximal, que elimina iones sodio y cloruro, así como agua y aminoácidos del ultrafiltrado en la luz del túbulo. No añade ni elimina amoníaco.
9. D. Las arteriolas glomerulares eferentes drenan el glomérulo y, por lo tanto, están en la corteza renal. El resto de las estructuras enumeradas están en la médula renal.
10. C. Las células yuxtaglomerulares sintetizan y liberan la enzima renina, que escinde el angiotensinógeno, sintetizado en el hígado, para formar angiotensina I. La vasopresina (hormona antidiurética) es sintetizada por las células del hipotálamo y se libera en la neurohipófisis. La rennina es una enzima que cuaja las proteínas lácteas. La eritropoyetina es sintetizada por las células endoteliales de la red capilar peritubular (y quizás por células del tejido conjuntivo de la corteza y la médula externa).

20: Aparato reproductor femenino

El **aparato reproductor femenino** está formado por los órganos reproductores internos (los dos ovarios y los dos oviductos, el útero y la vagina; fig. 20.1) y los genitales externos (el clítoris, los labios mayores y los labios menores).

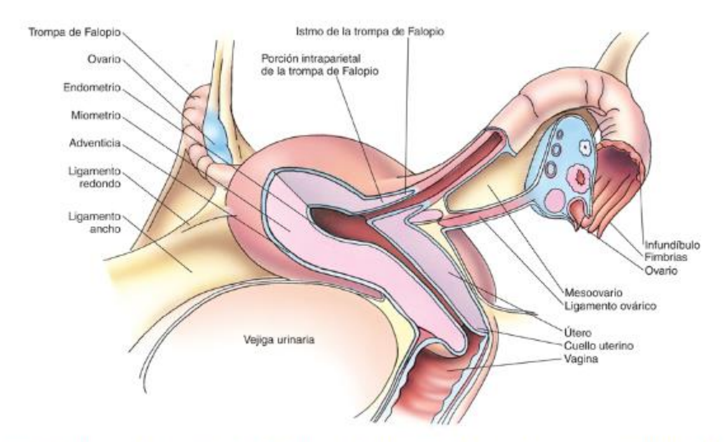


FIG. 20.1 Diagrama esquemático del aparato reproductor femenino. Obsérvese que el ovario se ha seccionado para mostrar los folículos en desarrollo, y que el útero y las trompas de Falopio están abiertos para mostrar sus respectivas cavidades.

Antes de la pubertad, los órganos reproductores femeninos no están completamente desarrollados. Se mantienen en un estado de reposo hasta que las **hormonas gonadótropas** secretadas por la glándula hipofisaria señalan el inicio de la pubertad. A partir de entonces ocurre una mayor diferenciación de los órganos reproductores, que culmina en la **menarquia,** el primer flujo menstrual. La media de edad a la que se produce la menarquia es a los 12,7 años, aunque varía entre los 9 y los 15 años. Después del primer flujo menstrual, el ciclo menstrual, que implica muchos cambios hormonales, histológicos y psicológicos, se repite aproximadamente una vez al mes (28 días) a lo largo de todos los años reproductivos, a no ser que se interrumpa por el embarazo. Cuando una mujer se acerca al final de su vida fértil, sus ciclos menstruales se vuelven menos regulares cuando las señales hormonales y neurológicas empiezan a cambiar. Esto culmina en el cese completo de la menstruación, conocida como **menopausia,** tras la cual se produce una involución limitada de los órganos reproductores. De media, la menopausia en las mujeres de EE. UU. ocurre a los 51 años, pero oscila normalmente entre los 48 y los 55 años. Sin embargo, puede empezar incluso poco después de cumplir los 40.

Aunque las glándulas mamarias no se consideran parte del aparato reproductor femenino, su fisiología y su función están tan estrechamente relacionadas con este aparato que se analizan en este capítulo.

Ovarios

Cada ovario, recubierto por el epitelio germinal, se divide en una corteza y una médula.

Cada **ovario** mide aproximadamente 3 cm de largo, 1,5 a 2 cm de ancho y 1 cm de grosor y cada uno pesa unos 14 g. Los ovarios se localizan en la pelvis y están suspendidos en el **ligamento ancho del útero** mediante un apéndice llamado ***mesoovario,*** un pliegue especial del peritoneo por el que los vasos sanguíneos llegan a los ovarios (v. fig. 20.1).

Desarrollo embrionario de los ovarios

El cromosoma Y es responsable del desarrollo de las gónadas masculinas; en su ausencia se produce la formación por defecto de los **ovarios.** Antes de la cuarta semana de desarrollo se forman las **crestas gonadales** recubiertas de epitelio en la cara posterior de la pared abdominal. Aproximadamente 1 semana más tarde, las células derivadas del recubrimiento epitelial penetran a través de la sustancia de las crestas gonadales para formar un grupo de células que se conoce como **cordones sexuales primitivos.** Hacia la sexta semana del desarrollo, estas crestas gonadales forman las estructuras conocidas como **gónadas indiferenciadas** (denominadas así porque todavía no presentan características masculinas o femeninas). A los pocos días de formarse los cordones sexuales primitivos, las células del saco vitelino, conocidas como **células germinales primitivas,** invaden las crestas gonadales y proliferan rápidamente, lo que hace que aumente el tamaño de las crestas gonadales. Estas células germinales primitivas se diferencias en **ovogonias,** que proliferan mediante mitosis. Sin embargo, algunas de estas células empiezan su primera **división meiótica,** entrando en la **profase de la meiosis I** y dando lugar a **ovocitos primarios.** Durante la séptima semana de desarrollo, otro grupo de células del recubrimiento epitelial, denominado **epitelio germinal,** se adentra en la *cara cortical* de las crestas gonadales para crear los **cordones sexuales corticales.** Tras su formación, estos **cordones sexuales corticales** se disocian en células planas individualizadas que migran hacia cada ovocito primario y forman una sola capa de células, llamadas **células foliculares,** a su alrededor. El ovocito primario y sus células foliculares planas circundantes se conocen colectivamente como **folículo primordial.** Las células foliculares liberan la molécula de señalización **inhibidor de la maduración de ovocitos,** impidiendo que continúe la meiosis, forzando al ovocito primario a permanecer en la fase de **dictioteno (diploteno prolongado)** de la **profase I** de la **meiosis I** justo hasta el momento de la ovulación.

Hacia el quinto mes de desarrollo, hay hasta 7 millones de ovogonias y de ovocitos primarios en el ovario en desarrollo. A continuación, y de forma brusca, muchos de estas ovogonias y ovocitos primarios sufren **atresia** y mueren, de modo que, al nacer, hay unos 1-2 millones de folículos primordiales presentes en los dos ovarios. La mayoría de estos se volverán atrésicos aproximadamente a lo largo de la siguiente década de la vida y en la menarquia, una mujer joven tiene menos de 200.000 folículos primordiales en los dos ovarios. Generalmente, la ovulación se produce cada 28 días durante los siguientes 30 a 40 años, y cada mes se libera un ovocito, hasta un total de alrededor de 450 ovocitos durante el período reproductivo. Los folículos restantes degeneran y mueren en el mismo período de tiempo.

Correlaciones clínicas

Para que se desarrolle un embrión femenino, la condición que se requiere por defecto es la ausencia del cromosoma Y. Si está presente un cromosoma Y, se activan dos de sus genes, ***SRY*** *(sex-determining region of the Y cromosome* [región determinante del sexo del cromosoma Y]) y ***SOX9*** (un gen que codifica un factor de transcripción conocido por el mismo nombre). El primero expresa la proteína **factor determinante de testículos,** que inhibe las regiones del cromosoma X que codifican el desarrollo de un embrión femenino. La proteína SOX9 tiene varias funciones, como la estimulación de las células de Sertoli para formar la **hormona antimülleriana** (**AMH,** *anti-Müllerian hormone*). La AMH impide la formación del aparato reproductor femenino (v. cap. 21 sobre el aparato reproductor masculino) y también activa el **factor de crecimiento de fibroblastos 9,** que estimula la proliferación de células de Sertoli y, por tanto, la síntesis y la liberación continuada de la proteína SOX9. Esto promueve un aporte continuo de AMH y al desarrollo de un embrión masculino.

Descripción general de los ovarios

Los ovarios están recubiertos por un derivado mesotelial cúbico bajo conocido como **epitelio germinal,** el cual se creía que daba lugar a las células germinales. A pesar de que ahora se sabe que esto no es cierto, se ha conservado su nombre. Inmediatamente por debajo del epitelio germinal se encuentra la **túnica albugínea,** una cápsula de tejido conjuntivo denso, irregular y poco vascularizado, cuyas fibras de colágeno de tipo I se orientan más o menos paralelamente a la superficie del ovario. Cada ovario se divide en la **corteza,** que contiene muchas células, y la **médula,** que está formada principalmente por un tejido conjuntivo laxo muy vascularizado, cuyos vasos sanguíneos derivan de las arterias ováricas. La división histológica entre la corteza y la médula es imprecisa.

Corteza ovárica

La corteza ovárica está formada por el estroma de tejido conjuntivo, que contiene folículos ováricos en diversas fases de desarrollo.

La **corteza ovárica** de una mujer sexualmente madura está formada por tejido conjuntivo, el **estroma (compartimento intersticial),** donde se encuentran las **células del estroma** similares a fibroblastos **(células intersticiales)** y los **folículos ováricos** en diversas fases de desarrollo (fig. 20.2A).

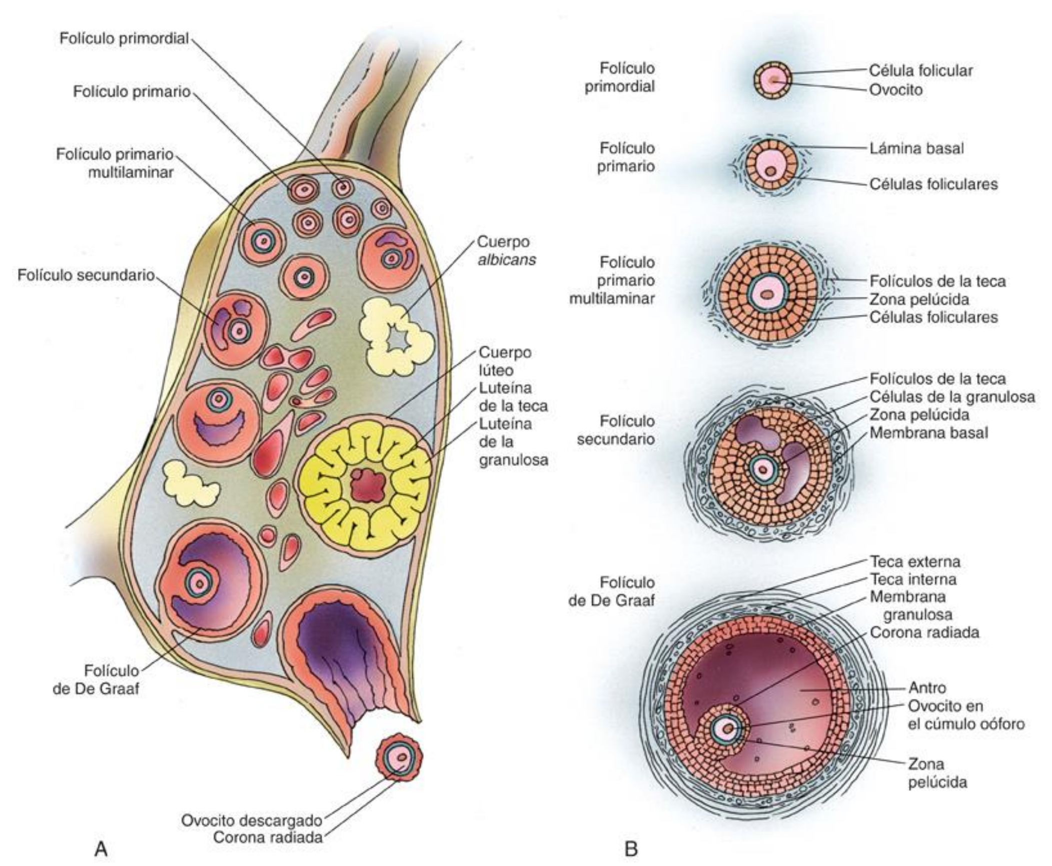


FIG. 20.2 Diagrama de la estructura ovárica (A) y el desarrollo folicular (B). Obsérvese que el cuerpo lúteo y un cuerpo *albicans* están presentes en el ovario. Se presentan todas las fases del desarrollo folicular, desde la fase de folículo primordial a la de folículo de De Graaf.

Corteza ovárica en el inicio de la pubertad

La liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina tiene como función principal iniciar la pubertad.

Antes de alcanzar la pubertad, todos los folículos de la corteza ovárica están en la fase de **folículos primordiales.** La **hormona liberadora de gonadotropina** (**GnRH,** *gonadotropin-releasing hormone,* también conocida como **hormona liberadora de hormona luteinizante, LHRH** *[luteinizing hormone-releasing hormone]*), un polipéptido compuesto de 10 aminoácidos y producido por las neuronas neurosecretoras del núcleo arqueado y el área preóptica del hipotálamo, desempeña una función importante en el inicio de la pubertad. La liberación de LHRH es pulsátil, ya que se produce aproximadamente cada 90 min, y su vida media en la sangre es tan solo de 2 a 4 min. El hecho de que la liberación de LHRH sea

pulsátil es un requisito necesario no solo para iniciar la menarquia, sino también para el mantenimiento de los ciclos ovulatorios y menstruales normales a lo largo de la vida fértil de la mujer.

La liberación pulsátil de **GnRH** (y la liberación no pulsátil de la hormona **leptina**) produce una liberación pulsátil paralela de gonadotropinas (**folitropina** [**FSH,** *follicle-stimulating hormone*] y **LH,** *luteinizing hormone*) desde las células basófilas de la adenohipófisis, culminando en el inicio del desarrollo folicular y del ciclo ovulatorio (tabla 20.1). A continuación se describen el ciclo ovulatorio, el desarrollo folicular y las interrelaciones hormonales.

Tabla 20.1

Ritmo de los pulsos de la liberación de LHRH

Ritmo de liberación	Resultados directos	Efectos de los resultados directos
Menos de 60 min	Regulación a la baja de la formación del receptor de LHRH	Anovulación debido a la falta de respuesta a la gonadotropina
Más de 90 min	Estimulación inadecuada de las células basófilas de la adenohipófisis	Anovulación y amenorrea
Entre 60 y 90 min	Número adecuado de receptores de LHRH en las células basófilas de la adenohipófisis	Ciclo ovulatorio normal

LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante.

Folículos ováricos

Los folículos ováricos maduran en cuatro fases de desarrollo: primordial, primaria, secundaria y de De Graaf.

Los **folículos ováricos** están rodeados por tejido conjuntivo estromal y contienen un **ovocito primario** y sus **células foliculares** asociadas **(células de la granulosa),** dispuestas en una sola capa esférica o en varias capas concéntricas alrededor del ovocito primario. Las células foliculares, similares al epitelio germinal, derivan de **epitelio mesotelial** y, posiblemente, también de los cordones sexuales primitivos del **mesonefros,** un precursor del riñón.

El desarrollo folicular tiene dos fases según el crecimiento del folículo que también se clasifica por el desarrollo de los ovocitos y de las células foliculares (v. fig. 20.2B y tabla 20.2): **folículos que no están en crecimiento,** llamados **folículos primordiales,** y **folículos en crecimiento,** que son de tres tipos, **primarios** (unilaminares y multilaminares), **secundarios** (antrales) y folículos de **De Graaf** (maduros).

Tabla 20.2

Fases del desarrollo folicular ovárico

Fase	Dependiente de FSH	Ovocito	Zona pelúcida	Células foliculares o de la granulosa	Líquido folicular	Teca interna	Teca externa
Folículo primordial	No	Ovocito primario	Ausente	Una sola capa de células planas	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primario unilaminar	No	Ovocito primario	Presente	Una sola capa de células cúbicas	Ausente	Ausente	Ausente
Folículo primario multilaminar	No	Ovocito primario	Presente, y las microvellosidades del ovocito primario forman uniones comunicantes con los filopodios de las células de la corona radiada	Varias capas de células foliculares (que ahora se llaman *células de la granulosa*)	Ausente	Presente	Presente
Folículo secundario	Sí	Ovocito primario	Presente con uniones comunicantes	Se desarrollan espacios entre las células de la granulosa	Se acumula en los espacios entre las células de la granulosa	Presente	Presente
Folículo de De Graaf	Sí, hasta que se convierte en el folículo dominante	Ovocito primario rodeado por la corona radiada en el cúmulo oóforo	Presente con uniones comunicantes	Forma la membrana granulosa y el cúmulo oóforo	Llena el antro	Presente	Presente

FSH, folitropina.

El *reclutamiento* del folículo primordial para convertirse en un folículo primario y la *activación* de los folículos primarios para convertirse en folículos secundarios son *independientes* de la FSH. Sin embargo, los folículos secundarios y posteriores están bajo la influencia de la FSH. Generalmente, el desarrollo folicular termina con la liberación de un solo ovocito (ovulación).

Folículos primordiales

Los folículos primordiales, formados por una sola capa de células foliculares planas que rodean el ovocito primario, están separados del estroma ovárico por una membrana basal; se considera que son las unidades reproductoras básicas del ovario.

Los **folículos primordiales** son abundantes antes del nacimiento y después su número disminuye; se considera que son las unidades reproductoras básicas del ovario. El folículo primordial consta de un **ovocito primario** rodeado por una sola capa de **células foliculares** planas (figs. 20.3 y 20.4).

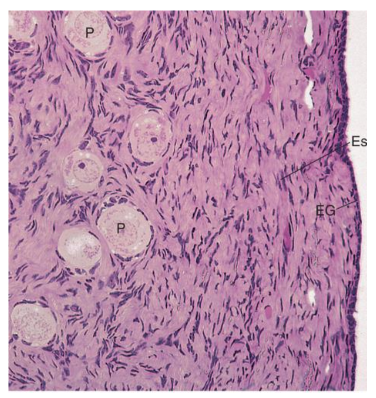


FIG. 20.3 Micrografía óptica de la corteza ovárica que muestra principalmente folículos primordiales (P), que son ovocitos primarios rodeados por células foliculares. El epitelio germinal (EG) y el estroma ovárico (Es) de la corteza también son evidentes en esta micrografía (×270).



FIG. 20.4 Micrografía electrónica de un folículo ovárico primordial del ovario de una rata (×6.200). Obsérvese el ovocito rodeado de células foliculares. (Tomado de Leardkamolkarn V, Abrahamson DR. Immunoelectron microscopic localization of laminin in rat ovarian follicles. *Anat Rec*. 1992;233:41-52. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

El **ovocito primario**, una célula esférica de alrededor de 25 µm de diámetro, tiene un núcleo grande, excéntrico, que contiene un único nucléolo. El nucleoplasma parece vesicular debido a los cromosomas desenrollados. El citoplasma contiene numerosas mitocondrias, abundantes aparatos de Golgi, retículo endoplasmático rugoso (RER), con una cantidad escasa de ribosomas, y laminillas anulares. Además, los ovocitos primarios albergan vesículas que ocupan la región cortical de la célula, justo debajo del plasmalema. Estas vesículas se conocen como ***gránulos corticales*** y contienen las enzimas proteolíticas que participan en el proceso de la fecundación (v. apartado «Fecundación»). Los ovocitos primarios se mantienen en la **fase de dictioteno de la profase** de la **meiosis I** hasta la ovulación, incluso aunque se produzca 30 o 40 años más tarde.

El ovocito primario está completamente rodeado de **células foliculares** planas unidas entre sí por desmosomas y separadas del estroma de tejido conjuntivo por una membrana basal.

Correlaciones clínicas

Durante la fase de dictioteno, los ARNm se transcriben en el núcleo del ovocito primario; sin embargo, no se traducen hasta que se reanuda la meiosis I. Parece que proteínas reguladoras deben poliadenilar el extremo 3´ del ARNm, pero este sitio se bloquea y el ARNm se mantiene latente. Una vez liberado este sitio, proteínas como el factor 4E de iniciación de la traducción eucariótica (eIF4E) y la proteína de unión al elemento de poliadenilación citoplásmico (CPEB) pueden estimular la poliadenilación del ARNm latente, permitiendo su traducción.

Folículos primarios

Hay dos tipos de folículos primarios, unilaminares y multilaminares, dependiendo del número de capas de células foliculares que rodean el ovocito primario.

Los folículos primordiales se desarrollan en **folículos primarios** que se distinguen por los cambios en el ovocito primario, las células foliculares y el tejido del estroma circundante (fig. 20.5).

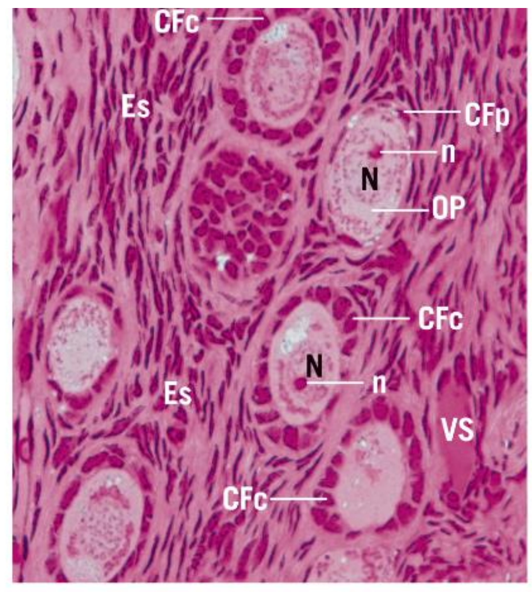


FIG. 20.5 Micrografía a gran aumento de la corteza ovárica que muestra un estroma muy celular (Es) y varios folículos primordiales y primarios unilaminares. El folículo primordial tiene una sola capa de células foliculares planas (CFp) rodeando el ovocito primario (OP), mientras que el folículo primario unilaminar tiene una sola capa de células foliculares cúbicas (CFc) rodeando el ovocito primario. Obsérvense los núcleos grandes y de aspecto vesicular (N) y un único nucléolo denso (n) de los ovocitos primarios. El estroma muestra una rica vascularización sanguínea (VS) (×540).

El **ovocito primario** crece aproximadamente hasta 100 a 150 µm de diámetro y su núcleo es de mayor tamaño (a veces estos núcleos se denominan ***vesículas germinales***). Hay varios aparatos de Golgi dispersos por toda la célula, el RER contiene muchos ribosomas, hay ribosomas libres abundantes, y las mitocondrias son numerosas y están dispersas por toda la célula.

Las **células foliculares** se vuelven cúbicas. Cuando solamente una capa de células foliculares rodea el ovocito, el folículo se llama ***folículo primario unilaminar.*** Una vez reclutado un folículo primordial, tanto las células foliculares como el ovocito primario participan en la *transformación* del folículo primordial en el folículo primario mediante la expresión de factores de transcripción, como ***homeobox* de la ovogénesis del recién nacido** *(newborn oogenesis homeobox),* **hélice-bucle-hélice de ovogénesis y espermatogénesis 1 y 2** *(spermatogenesis and oogenesis helix-loop-helix 1 and 2),* y ***forkhead box* L2.** Todos estos factores, así como otras moléculas de señalización, como la **activina,** el **factor de crecimiento epidérmico,** el **factor de crecimiento insulínico** y los **iones calcio,** actúan a nivel del microambiente que rodea un determinado folículo primario en desarrollo para que otros folículos primordiales próximos no se conviertan en folículos primarios. De hecho, otros factores locales —como la fosforilación de ***forkhead box* O3,** sintetizado por el ovocito primario, y la **hormona antimülleriana,** secretada por las células foliculares (células de la granulosa) de los folículos en crecimiento de la proximidad— inhiben la transformación de la mayoría de los folículos primordiales de su vecindad en folículos primarios.

Folículo primario multilaminar

Cuando las células foliculares proliferan y se estratifican, formando varias capas de células alrededor del ovocito primario, el folículo se llama ***folículo primario multilaminar,*** y las células foliculares se denominan ***células de la granulosa.*** La actividad proliferativa de las células de la granulosa se debe a los factores de crecimiento **activina, proteína morfogénica ósea 15** y **factor diferenciador del crecimiento 9** producidos por el ovocito primario. A medida que el folículo primario multilaminar sigue desarrollándose, sus células de la granulosa comienzan a expresar algunos receptores de FSH en sus membranas celulares.

En esta fase aparece una sustancia amorfa (la **zona pelúcida**) que separa el ovocito de las células foliculares circundantes. La zónula pelúcida se compone de cuatro glicoproteínas diferentes, ZP_1, ZP_2, ZP_3 y ZP_4, secretadas por el ovocito (para obtener más información sobre las funciones de estas glicoproteínas, véase el apartado «Fecundación», más adelante). Los filopodios de las células foliculares invaden la zona pelúcida y entran en contacto con el plasmalema del ovocito formando uniones comunicantes *(gap junctions)* entre sí (compuestas de **conexina 43**) y con las microvellosidades del ovocito primario (utilizando **conexina 37**). A través de estas uniones comunicantes basadas en la conexina 37, las células foliculares se comunican con el ovocito primario durante el desarrollo folicular y es a través de las uniones comunicantes basadas en la conexina 43 como se produce la comunicación entre ellas.

Las **células del estroma** comienzan a organizarse alrededor del folículo primario multilaminar, formando la **teca interna,** compuesta principalmente de una capa celular muy vascularizada, y la **teca externa,** formada principalmente por tejido conjuntivo fibroso. Este proceso de reorganización de las células del estroma, así como el crecimiento del diámetro del ovocito primario, se debe a la secreción de **ligando kit (factor de célula madre)** por las células de la granulosa. Cuando se libera el ligando kit, tanto el ovocito primario como las células de la granulosa del entorno inmediato del ovocito primario expresan **receptores del ligando kit;** la unión del ligando kit a sus receptores produce cambios en el ovocito primario y las células del estroma. Las células que componen la teca interna también poseen **receptores de LH** en su plasmalema. Estas células adquieren características ultraestructurales de las células productoras de esteroides. Su citoplasma acumula numerosas gotas de lípidos y tiene abundante retículo endoplasmático liso (REL), y las crestas de sus mitocondrias son tubulares. Estas células de la teca interna producen la hormona sexual masculina **androstenodiona,** que entra en las células de la granulosa, cuya enzima **aromatasa** lo convierte en el estrógeno **estradiol** (hormona sexual femenina). Las células de la granulosa están separadas de la teca interna por una lámina basal engrosada.

Folículos secundarios (antrales)

Los folículos secundarios son similares a los folículos primarios multilaminares, excepto por la presencia de acumulaciones de líquido folicular entre las células de la granulosa.

El folículo primario multilaminar continúa desarrollándose y aumentando de tamaño, y llega a medir hasta 200 µm de diámetro. Es un folículo grande y esférico formado por numerosas capas de células de la granulosa alrededor del ovocito primario (cuyo tamaño a partir de este momento se mantiene constante debido a la liberación continuada por las células de la teca interna del **inhibidor de la maduración de ovocitos**). Se desarrollan varios espacios intercelulares dentro de la masa de células de la granulosa y se llenan de un líquido conocido como ***líquido folicular.*** Una vez que el folículo primario multilaminar contiene líquido folicular, se conoce como ***folículo secundario*** (aunque algunos se refieren a

esta fase como **folículo terciario** o **folículo antral**). Estas células foliculares siguen expresando una cantidad creciente de receptores de FSH en sus membranas celulares (figs. 20.6 y 20.7).

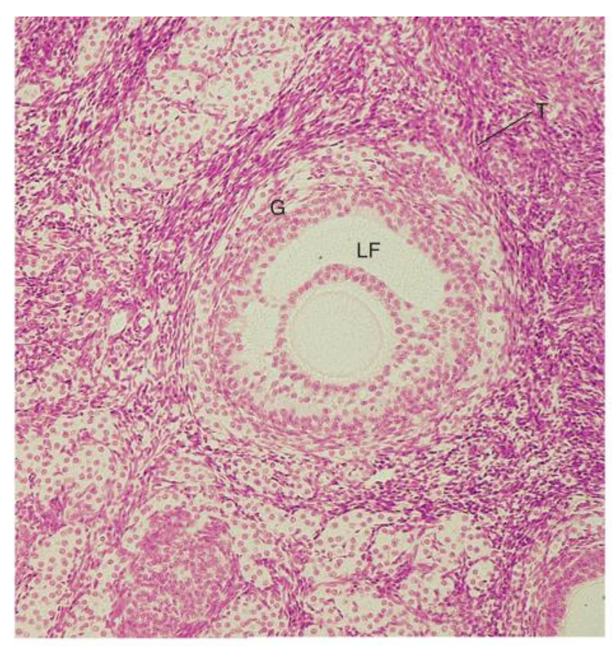


FIG. 20.6 Micrografía óptica de un folículo secundario. Obsérvense el ovocito primario y el líquido folicular rodeados por la membrana granulosa. Se observa también la presencia de la membrana basal entre las células de la granulosa (G) y la teca interna (T). LF, líquido folicular (×132).

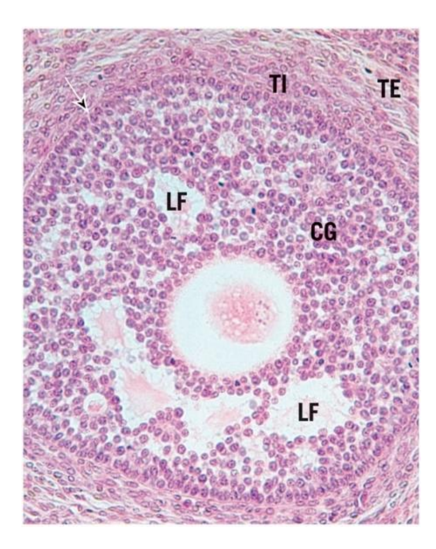


FIG. 20.7 Imagen a aumento medio de un folículo secundario que muestra las múltiples capas de las células de la granulosa (CG) y la acumulación de gotitas extracelulares de líquido folicular (LF). Obsérvese la presencia de una membrana basal *(flecha)* entre las células de la granulosa y la teca interna (TI) cuya composición más celular la diferencia de la teca externa (TE) de naturaleza fibrosa (×270).

La proliferación continua de las células de la granulosa del folículo secundario depende de la **FSH** liberada por las células basófilas de la adenohipófisis. Bajo la influencia de la FSH, el número de capas de células de la granulosa aumenta, así como el número de espacios extracelulares que contienen líquido folicular. Este líquido, un exudado de plasma, contiene glicosaminoglicanos, proteoglicanos y proteínas fijadoras de esteroides producidos por las células de la granulosa. Además, contiene las hormonas **progesterona, estradiol, inhibina, folistatina (foliculoestatina)** y **activina,** que regulan la liberación de LH y FSH. La FSH (junto con los estrógenos) estimula las células de la granulosa para la síntesis de receptores para la LH, que se incorporan en su plasmalema.

Correlaciones clínicas

Los **tumores de células de la granulosa** son de dos tipos, juvenil y adulto, dependiendo sobre todo de la edad de la persona afectada. En su mayoría son benignos y representan aproximadamente el 5% de los tumores ováricos. Se parecen a la capa granulosa de los folículos ováricos; en ocasiones presentan estructuras pequeñas similares a glándulas que contienen líquidos extracelulares acidófilos, conocidos como cuerpos de Call-Exner. Las células de la granulosa fabrican a menudo estrógenos, que en las mujeres prepúberes pueden causar una menarquia precoz. En las mujeres adultas, el exceso de estrógenos puede causar hiperplasia, e incluso cáncer, del endometrio y enfermedad mamaria proliferativa. A veces, estos tumores pueden producir hormonas sexuales femeninas, causando la masculinización de la paciente. Los tumores de la granulosa producen a menudo valores elevados de inhibina sérica. Investigaciones recientes revelaron la presencia de mutaciones en los genes de *FOXL2*, que actúan en la maduración de las células de la granulosa del adulto. Sin embargo, la misma mutación rara vez está presente en la forma juvenil del tumor, lo que indica la ausencia de una similitud genética entre los dos tipos tumorales.

Folículos de De Graaf (maduros)

Los folículos de De Graaf, también conocidos como folículos maduros, pueden ser tan grandes como todo el ovario; estos folículos son los que experimentan la ovulación.

La proliferación continuada de las células de la granulosa y la formación de líquido folicular dan lugar a la formación de un **folículo de De Graaf (maduro),** cuyo diámetro alcanza los 2,5 cm en el momento de la ovulación. El folículo de De Graaf puede observarse como una protuberancia transparente de la superficie del ovario, casi tan grande como el propio ovario.

A medida que se produce más líquido, las gotitas individuales se unen para formar una sola cámara llena de líquido, el **antro.** Las células de la granulosa se reorganizan de manera que el ovocito primario está ahora rodeado por un pequeño grupo de células de la granulosa que se proyectan hacia fuera de la pared en el antro lleno de líquido. Esta estructura se denomina **cúmulo oóforo.** Las células de la granulosa son cúbicas bajas, dispuestas de modo holgado, adyacentes a la zona pelúcida y se alejan un poco del ovocito, pero sus filopodios permanecen dentro de la zona pelúcida, manteniendo el contacto con el ovocito primario. Esta capa única de células de la granulosa que rodea inmediatamente el ovocito primario se llama **corona radiada.** En este momento pueden diferenciarse dos tipos distintos de células de la granulosa: las **células de la granulosa del cúmulo** y las **células de la granulosa de la membrana (parietales)** (tabla 20.3), donde las células de la granulosa de la membrana forman la pared del antro, y las células de la granulosa del cúmulo dirigen el desarrollo del ovocito primario (figs. 20.8 y 20.9).

Tabla 20.3

Tipos de células de la granulosa

Células	Características de las células
Células de la membrana granulosa	• Sobre la membrana basal • Tienen receptores de LH y FSH • Participan en la esteroidogénesis debido a la presencia de la enzima aromatasa (estradiol, progesterona) • Producen las hormonas reguladoras activina, inhibina y foliculoestatina, y el factor de crecimiento insulínico I • Forman la masa del cuerpo lúteo • Revisten el antro
Células de la granulosa del cúmulo oóforo	• No están activas en la esteroidogénesis • Rodean el ovocito • Están en contacto con el plasmalema del ovocito a través de sus filopodios • No tienen muchos receptores de LH • Se dividen para formar células de la membrana granulosa • Se ovulan junto con el ovocito

FSH, folitropina; *LH*, hormona luteinizante.

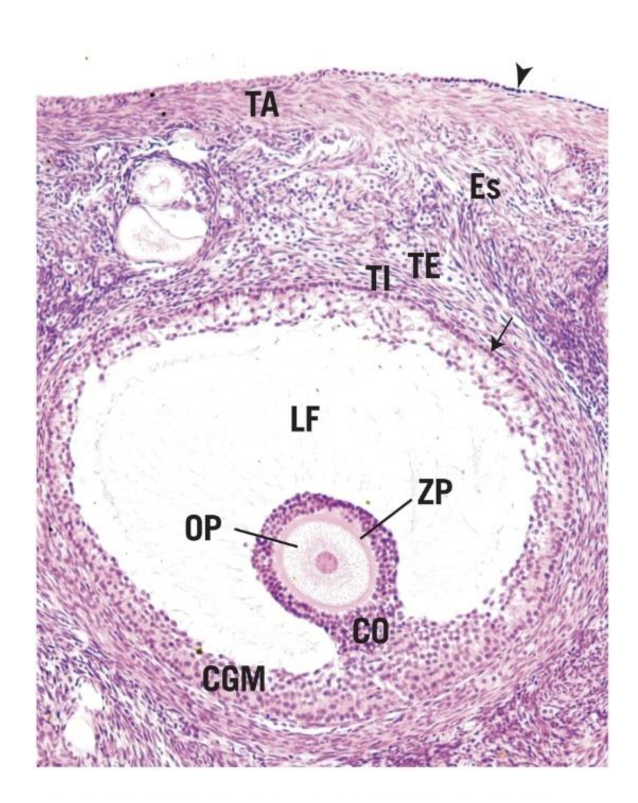


FIG. 20.8 Este pequeño folículo de De Graaf en desarrollo está en la corteza del ovario como se evidencia por el epitelio germinal *(punta de flecha)* que rodea la túnica albugínea (TA). Obsérvese el antro de gran tamaño lleno de líquido folicular (LF) rodeado de membrana granulosa. El cúmulo oóforo (CO) sobresale en el antro y contiene al ovocito primario (OP) que está separado de la porción de la granulosa que corresponde a la corona radiada por la zona pelúcida (ZP). Las células de la granulosa murales (CGM) rodean el antro y están separadas de la teca interna (TI) por una membrana basal *(flecha)*. La periferia de la teca externa (TE) se continúa con el estroma cortical (Es) (×132).

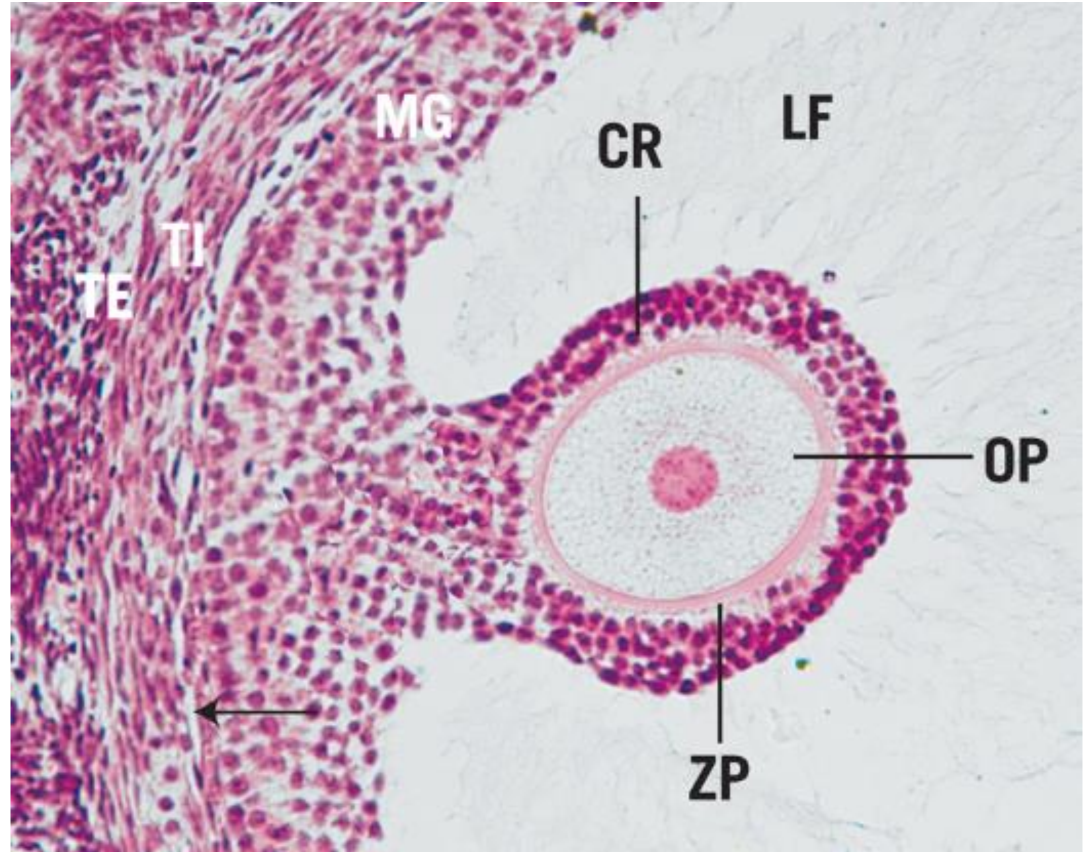


FIG. 20.9 Esta micrografía es un detalle a mayor aumento de la región del cúmulo oóforo de la figura 20.8. Obsérvese el ovocito primario (OP) rodeado por la zona pelúcida (ZP) y la capa más interna de las células del cúmulo de la granulosa, conocida como corona radiada (CR), cuyos filopodios penetran en la zona pelúcida. Obsérvese que la membrana granulosa (MG) está separada de la teca interna (TI) por una membrana basal bien desarrollada *(flecha)*. La región más externa de la teca externa (TE) se mezcla con el estroma del tejido conjuntivo de la corteza ovárica. *LF,* líquido folicular (×270).

Hacia el final de esta fase, las células del estroma se agrandan y la teca interna es invadida por capilares que las nutren, así como a las células de la granulosa avascular. La mayoría de los folículos en desarrollo que llegan a esta fase se vuelven atrésicos, pero algunas de las células de la granulosa asociadas a los folículos atrésicos no degeneran. En su lugar, forman **glándulas intersticiales** que secretan pequeñas cantidades de andrógenos hasta que termina la menopausia. Unos pocos folículos secundarios continúan desarrollándose en folículos maduros.

Las células de la teca interna siguen teniendo **receptores de LH** y, bajo la influencia de la LH, sintetizan **androstenodiona (andrógeno),** la hormona sexual masculina. Los andrógenos cruzan la membrana basal y entran en las células de la granulosa, donde son transformados por la enzima **aromatasa** en **estradiol (estrógeno).**

La teca externa es un tejido conjuntivo denso e irregular que posee células musculares lisas y un aporte vascular rico que proporciona oxígeno y nutrientes a la teca interna, a las células de la granulosa y al ovocito primario.

La presión del líquido debida a la formación continua de líquido folicular hace que el cúmulo oóforo, formado por el ovocito primario, la corona radiada y las células de la granulosa del cúmulo asociadas, se desprenda de su base para flotar libremente dentro del líquido folicular (v. fig. 20.2B).

Ovulación

El proceso de liberación del ovocito secundario del folículo de De Graaf se conoce como ovulación.

Hacia el decimocuarto día del ciclo menstrual, los estrógenos producidos principalmente por el folículo de De Graaf en desarrollo, pero también por los folículos secundarios restantes, aumentan su concentración sanguínea hasta un valor lo suficientemente alto para tener los siguientes efectos:

- La inhibición por retroalimentación negativa detiene la liberación de FSH por la adenohipófisis.
- Las células basófilas de la adenohipófisis liberan una oleada repentina de LH.

El aumento de las concentraciones de LH produce un incremento del flujo sanguíneo a los ovarios, y los capilares de la teca externa comienzan a filtrar plasma, lo que provoca un edema. Al mismo tiempo, se liberan histamina, prostaglandinas y colagenasa en el entorno del folículo de De Graaf. Además, la concentración del activador del plasminógeno, la enzima que cataliza la conversión del plasminógeno en plasmina, aumenta en el folículo, y la plasmina recién formada facilita la proteólisis de la granulosa, permitiendo que se produzca la ovulación (fig. 20.10 y tabla 20.4).

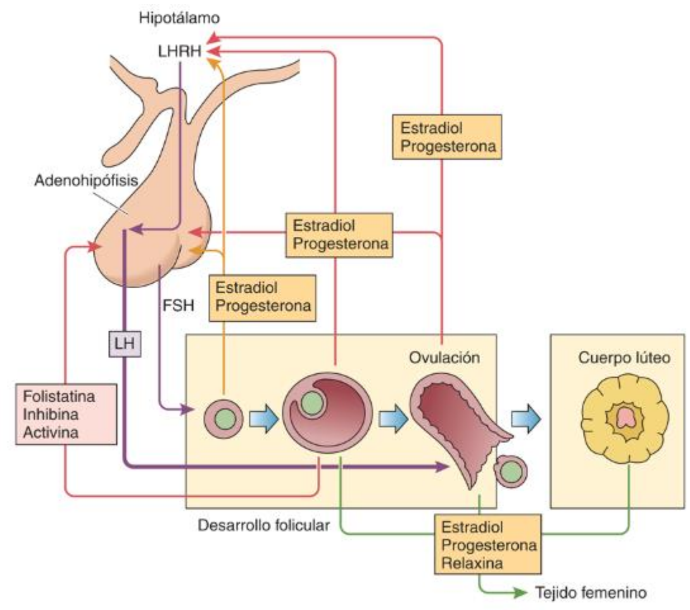


FIG. 20.10 Diagrama esquemático que ilustra las interacciones hormonales entre el eje hipotalámico- hipofisario y el aparato reproductor femenino. Obsérvese que la folistatina y la inhibina suprimen la liberación de folitropina (FSH), mientras que la activina aumenta su liberación. *LH,* hormona luteinizante; *LHRH,* hormona liberadora de hormona luteinizante.

Tabla 20.4

Principales hormonas relacionadas con el aparato reproductor femenino

Hormona	Origen	Función
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, LHRH)	Hipotálamo	Estimula la liberación de FSH y LH de la adenohipófisis
Factor inhibidor de prolactina	Hipotálamo	Inhibe la liberación de prolactina por las células acidófilas de la adenohipófisis
Folitropina (FSH)	Células basófilas de la adenohipófisis	Estimula la secreción de estrógenos y el desarrollo de los folículos ováricos (del folículo secundario en adelante)
Hormona luteinizante (LH)	Células basófilas de la adenohipófisis	Estimula la formación de estrógenos y progesterona; fomenta la ovulación y la formación del cuerpo lúteo
Estradiol	Células de la granulosa del ovario; células luteínicas de la granulosa del cuerpo lúteo, y la placenta	Inhibe la liberación de FSH y de LHRH; dispara la oleada de LH; causa la proliferación y la hipertrofia del miometrio del útero; hace que se desarrollen las características sexuales femeninas, incluidos los senos y la grasa corporal; estimula la producción de leche antes y durante el parto
Progesterona	Células de la granulosa del ovario; células luteínicas de la teca y luteínicas de la granulosa del cuerpo lúteo; placenta	Inhibe la liberación de LHRH desde el hipotálamo y de LH desde las células basófilas de la adenohipófisis; produce el desarrollo del endometrio del útero y regula la viscosidad del moco producido por las glándulas del cuello uterino; da lugar al desarrollo de las características sexuales femeninas, incluidos los senos; suprime el rechazo del feto mediado por los linfocitos T
Inhibina	Células de la granulosa del ovario; células luteínicas de la granulosa del cuerpo lúteo	Inhibe la secreción de FSH por las células basófilas de la adenohipófisis
Activina	Ovocito	Fomenta la proliferación de las células de la granulosa
Gonadotropina coriónica humana (hCG)	Placenta	Colabora en el mantenimiento del cuerpo lúteo; fomenta la liberación de progesterona
Lactógeno placentario humano (somatomamotropina coriónica humana)	Placenta	Fomenta el desarrollo de la glándula mamaria durante el embarazo; fomenta la lactogénesis
Tirotropina coriónica	Placenta	Estimula la liberación de la hormona tiroidea
Factores de crecimiento insulínico I y II	Placenta	Estimula el crecimiento y el desarrollo del citotrofoblasto
Factor de crecimiento endotelial	Placenta	Sirve de apoyo para el desarrollo y la función del trofoblasto
Factor de crecimiento de fibroblastos	Placenta	Induce la proliferación del citotrofoblasto
Factor estimulante de colonias	Placenta	Induce la proliferación del citotrofoblasto

Factor de necrosis tumoral	Placenta	Inhibe la proliferación del citotrofoblasto
Leptina	Placenta	Colabora en el transporte transplacentario de nutrientes; mantiene el estado nutricional materno
Relaxina	Placenta	Facilita el parto por el reblandecimiento del fibrocartílago de la sínfisis púbica; ablanda el cuello uterino y facilita su dilatación en la preparación para el parto
Oxitocina	Hipotálamo a través de la adenohipófisis	Estimula la contracción del músculo liso del útero durante el orgasmo y durante el parto; estimula la contracción de las células mioepiteliales de la glándula mamaria, ayudando a la eyección de la leche

El aumento de LH también es responsable de los siguientes procesos:

1. El ovocito primario libera un factor local, el factor promotor de la maduración.
2. Bajo la influencia del **factor promotor de la maduración,** compuesto por **ciclina B** y **cinasa dependiente de ciclina,** el ovocito primario del folículo de De Graaf retoma y completa su primera división meiótica, lo que da lugar a la formación de dos células hijas, el **ovocito secundario** y el **primer corpúsculo polar.** Debido a la distribución desigual del citoplasma, el primer corpúsculo polar se compone de un núcleo rodeado solo por un reborde estrecho de citoplasma; degenera y muere en pocos días.
3. El ovocito secundario recién formado entra en la **segunda división meiótica,** pero se detiene en la **metafase** y permanece en esta etapa hasta la fecundación.
4. La presencia y la formación continua de proteoglicanos y del ácido hialurónico por las células de la granulosa atraen agua, provocando un aumento aún mayor del tamaño del folículo de De Graaf y el desprendimiento de la granulosa.
5. Justo antes de la ovulación, la superficie del ovario, donde el folículo de De Graaf está presionando contra la túnica albugínea, deja de recibir sangre.
6. Esta delgada región avascular se vuelve blanquecina y se conoce como ***estigma.*** El tejido conjuntivo del estigma degenera, al igual que la pared del folículo de De Graaf en contacto con el estigma, y se forma una abertura entre la cavidad peritoneal y el antro del folículo de De Graaf.
7. A través de esta abertura, el ovocito secundario, las células foliculares que lo acompañan y parte del líquido folicular se liberan suavemente del ovario, lo que da lugar a la **ovulación.** Aunque el ciclo menstrual medio dura 28 días, algunos ciclos son más largos y otros más cortos. Sin embargo, la ovulación siempre se produce 14 días antes del comienzo de la siguiente menstruación.
8. Los restos del folículo de De Graaf se convierten en el cuerpo hemorrágico y después en el cuerpo lúteo.

Por la descripción anterior podría parecer que todo el proceso de desarrollo del folículo primordial en un folículo de De Graaf y la ovulación del ovocito secundario se producen en aproximadamente 14 días; sin embargo, no es así. Más bien, el tiempo necesario es mucho mayor, el folículo primordial tarda casi 10 meses en convertirse en un folículo secundario y deben pasar otros 2 meses para que se produzca la ovulación. No todos los folículos están en la misma fase del desarrollo; por lo tanto, normalmente un folículo dominante estará listo para liberar su ovocito secundario cada 28 días, más o menos. Todos los ovocitos y las células de la granulosa de los folículos que han alcanzado la fase de folículo secundario (pero que no van a ovularse) entran en atresia y degeneran, pero sus células de la teca no entran en apoptosis, sino que se desdiferencian en células del estroma. Generalmente, solo uno de los folículos que llega a la fase de folículo de De Graaf ovulará y se conoce como ***folículo dominante.*** Todos los folículos que han alcanzado la fase de folículo de De Graaf son FSH-dependientes, excepto el folículo dominante, que comienza a producir grandes cantidades de la hormona **inhibina,** que detiene la liberación de FSH por la glándula hipofisaria (pero no actúa sobre la liberación de GnRH por el hipotálamo). Una vez que deja de producirse FSH, los folículos FSH-dependientes sufren atresia. Sin embargo, los folículos primordiales, primario unilaminar y primario multilaminar, así como el folículo dominante, no sufren atresia porque son independientes de la FSH. Por lo tanto, el folículo dominante es capaz de progresar hacia la ovulación.

El extremo distal con fimbrias del oviducto, que presiona contra el ovario, captura al ovocito secundario ovulado y a sus células foliculares acompañantes. Entran en el **infundíbulo** del **oviducto** y empiezan su viaje hacia la ampolla, donde el ovocito secundario puede ser fecundado (v. fig. 20.1). Si no es fecundado en unas 24 h, el ovocito secundario degenera y sus restos son fagocitados. El proceso de fecundación se analiza más adelante en este capítulo.

Cuerpo lúteo

El cuerpo lúteo, formado a partir de los restos del folículo de De Graaf, es una glándula endocrina temporal que fabrica y libera hormonas que sustentan el endometrio uterino.

Una vez que el ovocito secundario y sus células foliculares asociadas se han ovulado, el resto del folículo de De Graaf se colapsa y se pliega. La sangre de algunos de los vasos sanguíneos rotos se filtra a la cavidad folicular, formando un coágulo central, creando una estructura que se conoce como ***cuerpo hemorrágico.*** Cuando el coágulo es eliminado por los fagocitos, las concentraciones elevadas y continuas de **LH,** junto con las hormonas estradiol, los factores de crecimiento insulínico I y II, la gonadotropina coriónica humana y la prolactina, convierten el cuerpo hemorrágico en una estructura temporal conocida como ***cuerpo lúteo,*** que actúa como una glándula endocrina transitoria (figs. 20.11 y 20.12). Esta estructura muy vascularizada se compone de células luteínicas de la granulosa (células de la granulosa modificadas) y células luteínicas de la teca (células de la teca interna modificadas). La membrana basal entre la antigua teca interna y la granulosa se desintegra, y los vasos sanguíneos de la teca interna, en respuesta a los **factores angiogénicos,** el **factor de crecimiento de fibroblastos** y el **factor de crecimiento endotelial vascular** invaden la granulosa. El mantenimiento del cuerpo lúteo **depende de la LH.**

Células luteínicas de la granulosa

Las células de la granulosa del folículo de De Graaf se diferencian en las células luteínicas de la granulosa que fabrican progesterona y convierten los andrógenos en estrógenos.

Las células de la granulosa que se quedan en la región central del folículo se modifican y se convierten en células pálidas, grandes (de 30-50 µm de diámetro), llamadas **células luteínicas de la granulosa,** que representan alrededor del 80% de la población de células parenquimatosas del cuerpo lúteo. Estas células poseen muchas microvellosidades largas y contienen todos los orgánulos necesarios para la producción de esteroides, que comprenden REL y RER abundantes, numerosas mitocondrias, varios aparatos de Golgi bien desarrollados y algunas gotas lipídicas dispersas por todo el citoplasma (figs. 20.11 a 20.13). Las células luteínicas de la granulosa producen **progesterona** y convierten los andrógenos producidos por las células luteínicas de la teca en **estrógenos.**

- La producción de progesterona depende de la presencia de **receptores de colesterol de lipoproteínas de baja densidad** (**LDL,** *low-density lipoprotein*) en el plasmalema basal de estas células, así como de la presencia de **proteínas de la regulación esteroidógena aguda** (**StAR,** *steroidogenic acute regulatory*). Los receptores de colesterol LDL transfieren el colesterol LDL a las células luteínicas de la granulosa y las proteínas StAR lo transfieren a las mitocondrias de estas células. Dentro de las mitocondrias se transforma en **pregnenolona,** que se convierte en **progesterona** en el citoplasma.
- La conversión de los andrógenos, que se sintetizan en las células luteínicas de la teca y se transfieren a las células luteínicas de la granulosa, en estrógenos depende de la enzima **aromatasa.**

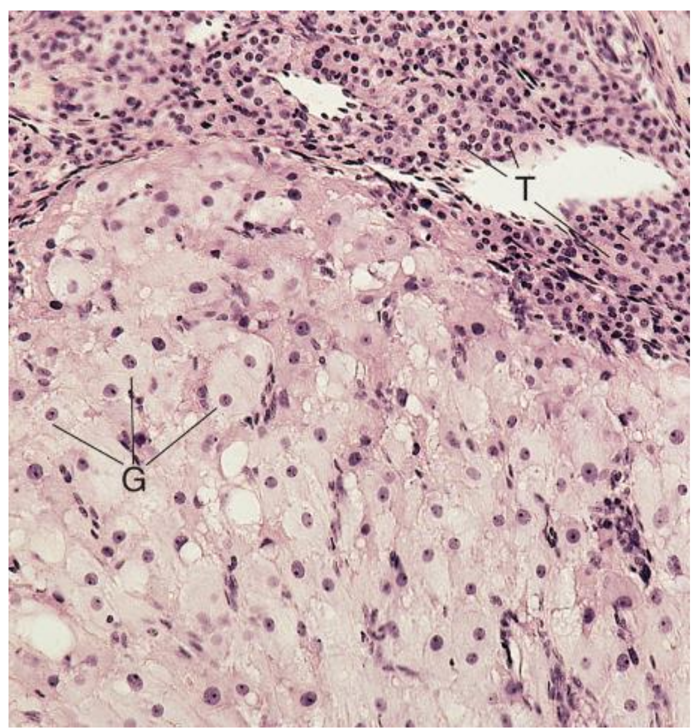


FIG. 20.11 Micrografía óptica del cuerpo lúteo. Obsérvese la diferencia entre las grandes células luteínicas de la granulosa (G) y las pequeñas células luteínicas de la teca (T) (×132).

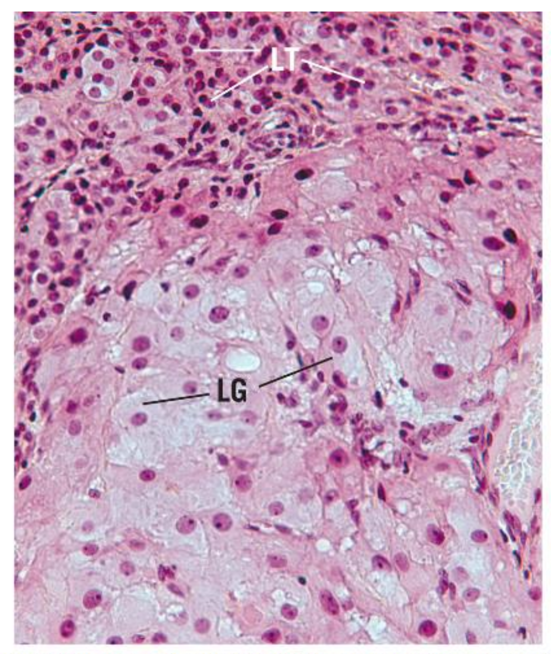


FIG. 20.12 Micrografía a aumento medio del cuerpo lúteo que muestra las células luteínicas de la granulosa (LG) grandes y claras y las células luteínicas de la teca (LT) más pequeñas y oscuras (×270).

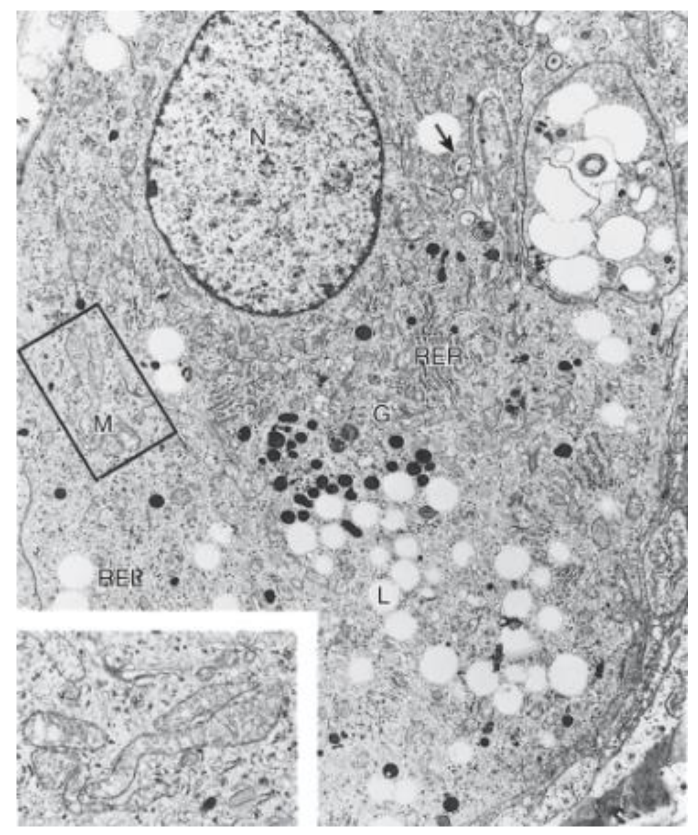


FIG. 20.13 Micrografía electrónica de una célula luteínica de la granulosa de un mono Rhesus con su gran núcleo descentrado y numerosos orgánulos. *G,* aparato de Golgi; *L,* gotas de lípidos; *M,* mitocondrias (que se muestran más ampliadas en el detalle, abajo a la izquierda); *N,* núcleo; *REL,* retículo endoplasmático liso; *RER,* retículo endoplasmático rugoso (×6.800). (Tomado de Booher C, Enders AC, Hendrick X, Hess DL. Structural characteristics of the corpus luteum during implantation in the rhesus monkey *[Macaca mulatta]. Am J Anat.* 1981;160:1736. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Células luteínicas de la teca

Las células luteínicas de la teca, derivadas de las células de la teca interna, secretan progesterona, andrógenos y algunos estrógenos.

Las **células de la teca interna** se modifican en células secretoras de hormonas conocidas como **células luteínicas de la teca,** pequeñas (aproximadamente 15 µm de diámetro), que se tiñen de color oscuro, localizadas en la periferia del cuerpo lúteo y que representan alrededor del 20% de la población de células parenquimatosas del cuerpo lúteo. Se especializan en la producción de **andrógenos,** así como en parte de la **progesterona** y estrógenos.

La progesterona y los estrógenos secretados por las células luteínicas de la granulosa y de la teca siguen inhibiendo la secreción de LH y FSH, respectivamente. La ausencia de FSH sigue impidiendo el desarrollo de nuevos folículos, evitando así una segunda ovulación. Si no se produce el embarazo, la ausencia de LH conduce a la degeneración del cuerpo lúteo, formando el **cuerpo lúteo de la menstruación.** Si se produce el embarazo, la **gonadotropina coriónica humana** (**hCG,** *human chorionic gonadotropin*), secretada por la placenta, mantiene el cuerpo lúteo durante 3 meses. Llamado entonces **cuerpo lúteo del embarazo,** crece hasta un diámetro de 5 cm y continúa secretando hormonas necesarias para el mantenimiento de la gestación. Aunque la placenta se convierte en el principal productor de las diferentes hormonas que intervienen en el mantenimiento del embarazo de 2 a 3 meses después de su formación, el cuerpo lúteo del embarazo continúa sintetizando estas hormonas durante varios meses.

Cuerpo *albicans*

Cuando el cuerpo lúteo degenera y está siendo fagocitado por los macrófagos, entran los fibroblastos, fabrican colágeno de tipo I y forman una estructura fibrosa conocida como cuerpo albicans.

El cuerpo lúteo de la menstruación (o del embarazo) es invadido por fibroblastos, se vuelve fibrótico, recluta **linfocitos T** y deja de funcionar. Sus restos se someten a autólisis, un proceso conocido como **luteólisis,** porque los linfocitos T liberan la citocina **interferón γ** que recluta macrófagos. Los macrófagos reclutados liberan **factor de necrosis tumoral α** (**TNF-α,** *tumor necrosis factor α*), que induce a las células luteínicas de la granulosa y de la teca a sufrir apoptosis, y los macrófagos fagocitan los restos de las células apoptóticas. El tejido conjuntivo fibroso que se forma en el lugar del cuerpo lúteo se conoce como *cuerpo* ***albicans*** (fig. 20.14) y se mantiene durante algún tiempo antes de ser reabsorbido. Los restos del cuerpo *albicans* persisten como una cicatriz en la superficie del ovario.

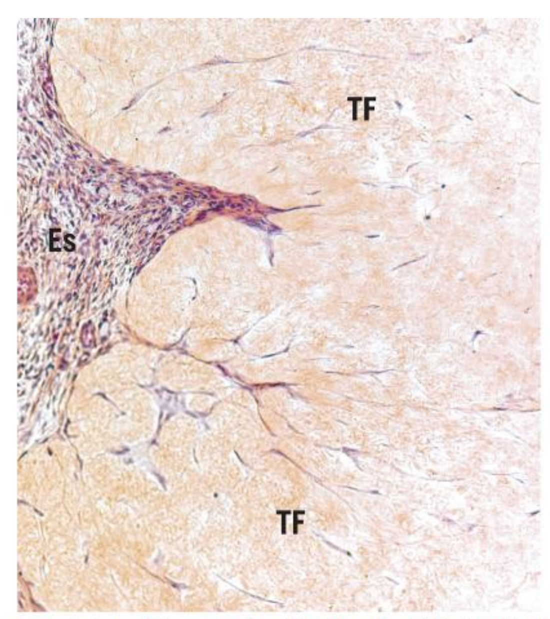


FIG. 20.14 Micrografía a bajo aumento que muestra el estroma (Es) sumamente celular del ovario y la falta de celularidad del componente de tejido fibroso (TF) del cuerpo *albicans* (×132).

Folículos atrésicos

Los folículos que se degeneran se conocen como folículos atrésicos.

Los ovarios contienen muchos folículos en diversas fases de desarrollo. Muchos de los folículos degeneran antes de llegar a la fase de madurez, pero durante cada ciclo menstrual se desarrollan varios folículos de De Graaf. Sin embargo, una vez que se forma un folículo dominante, los restantes folículos dependientes de la FSH sufren atresia. Los **folículos atrésicos** resultantes son fagocitados más adelante por los macrófagos. Por tanto, normalmente, solo un folículo dominante ovula durante cada ciclo menstrual. En ocasiones, se desarrollan dos folículos independientes hasta la madurez y ovulan, lo que da lugar a gemelos si ambos ovocitos son fecundados, aunque solo alrededor del 2% de todos los folículos alcanzan la fase de madurez y están preparados para someterse a la ovulación. De todos los folículos presentes en los ovarios en la menarquia, solo el 0,1-0,2% se desarrollan hasta la madurez y ovulan.

Médula ovárica

La médula del ovario es un tejido conjuntivo fibroelástico muy vascularizado que alberga células del tejido conjuntivo, células intersticiales y células hiliares.

La región central del ovario, la **médula,** se compone de fibroblastos adheridos débilmente a una malla rica en colágeno que contiene fibras elásticas (v. fig. 20.2A). También contiene grandes vasos sanguíneos, vasos linfáticos y fibras nerviosas. La médula del ovario humano premenstrual tiene algunos grupos de **células intersticiales** epitelioides que secretan estrógenos. En los mamíferos que tienen camadas grandes, los ovarios contienen muchos grupos de estas células intersticiales, que colectivamente se llaman **glándula intersticial.** En los seres humanos, la mayoría de estas células intersticiales involucionan durante el primer ciclo menstrual y tienen poca o ninguna función.

Las **células del hilio** constituyen otro grupo de células epitelioides de la médula de ovario. Sus orgánulos tienen una configuración similar a la de las células de Leydig de los testículos y contienen las mismas sustancias en su citoplasma. Estas células secretan andrógenos.

Oviductos (trompas de Falopio)

Los oviductos actúan como conductos para que los espermatozoides alcancen el ovocito secundario y para que el óvulo fecundado llegue al útero.

Los **oviductos (trompas de Falopio)** son estructuras tubulares pares con una pared muscular de aproximadamente 12 cm de largo, con un extremo abierto libre y un extremo abierto unido (v. fig. 20.1). Cada oviducto se continúa con la pared del útero en su extremo unido, donde atraviesa la pared uterina para abrirse en su luz. Los extremos libres de los oviductos se abren en la cavidad peritoneal cerca de los ovarios.

Cada oviducto tiene cuatro regiones anatómicas:

- Comenzando por el extremo libre está el **infundíbulo,** cuyo extremo abierto está bordeado de proyecciones llamadas **fimbrias,** que ayudan a capturar el ovocito secundario ovulado y sus células foliculares adheridas.
- La región expandida más larga es la **ampolla,** donde normalmente tiene lugar la fecundación.
- El **istmo** es la parte más estrecha entre la ampolla y el útero.
- El extremo unido se conoce como la **región intramural,** que perfora y atraviesa la pared uterina para abrirse en la luz del útero.

La pared de cada oviducto consta de tres capas (fig. 20.15): mucosa, muscular y serosa.



FIG. 20.15 Micrografía óptica del oviducto en sección transversal. Obsérvense las capas musculares longitudinal externa (E) y circular interna (I) y la mucosa (M), que tiene pliegues que reducen el tamaño de la luz (×132).

La **mucosa** se caracteriza por presentar numerosos pliegues longitudinales en las cuatro regiones del oviducto, aunque son más pronunciados en la ampolla, donde se ramifican. En las demás regiones, los pliegues se limitan a elevaciones bajas (figs. 20.16 y 20.17). El **epitelio cilíndrico simple** que recubre la luz es más alto en el infundíbulo y se hace más bajo a medida que el oviducto se acerca al útero. El epitelio cilíndrico simple consta de dos tipos de células: células intercalares no ciliadas y células ciliadas.

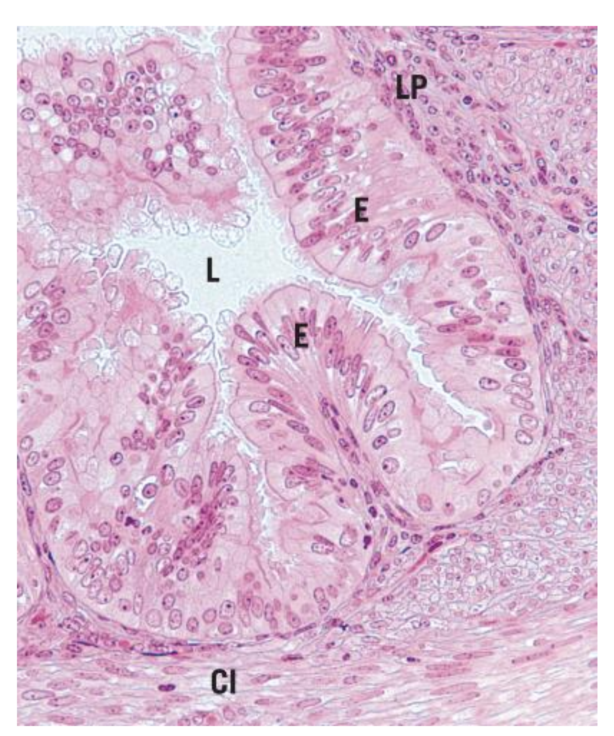


FIG. 20.16 Micrografía a aumento medio que muestra que el revestimiento de la luz (L) está compuesto de un epitelio (E) cilíndrico simple, rodeado de una lámina propia (LP) muy vascularizada y rica en células. La capa de músculo liso circular interna (CI) se distingue bien (×270).

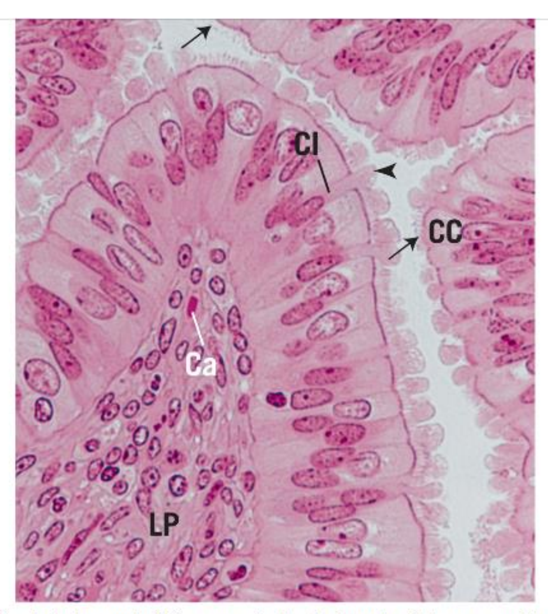


FIG. 20.17 Imagen a gran aumento del epitelio y la lámina propia (LP) que muestra los dos tipos de células que constituyen el epitelio del oviducto: las células ciliadas (CC), cuyos cilios están señalados por *flechas*, y las células intercalares (CI) que no tienen cilios, pero presentan extensiones citoplásmicas que sobresalen hacia la luz *(punta de flecha)*. Obsérvese que la lámina propia es muy celular y que posee una rica vascularización (Ca) (×540).

Las **células intercalares** no tienen cilios. Tienen una función secretora para proporcionar un entorno nutritivo y protector para el mantenimiento de los espermatozoides en su migración hasta alcanzar el ovocito secundario. Los productos de secreción de las células intercalares facilitan la **capacitación,** un proceso por el que los espermatozoides maduran completamente y son capaces de fecundar el óvulo. No se sabe si los espermatozoides humanos requieren la capacitación, ya que son capaces de fecundar el óvulo *in vitro* sin estar en contacto con el aparato reproductor femenino. Si es un requisito, la permanencia en el aparato reproductor femenino requiere solo una cantidad mínima de tiempo. Los productos de secreción también proporcionan nutrición y protección al óvulo y, si el óvulo es fecundado, aportan nutrientes al embrión durante las fases iniciales de su desarrollo. Las secreciones de las células intercalares, junto con el movimiento del líquido hacia el útero, evitan que los microorganismos que se desplazan desde el útero por los oviductos lleguen a la cavidad peritoneal. El número de células intercalares depende de la progesterona, ya que aumenta en presencia de esta hormona.

Los **cilios** de las **células ciliadas** se mueven al unísono hacia el útero. Como resultado, el óvulo fecundado, los espermatozoides y el líquido viscoso producido por las células intercalares se impulsan hacia el útero (fig. 20.18). El número de células ciliadas también depende de los estrógenos, y aumenta en su presencia.



FIG. 20.18 Micrografía electrónica del epitelio del oviducto. Obsérvense los ápices bulbosos de las células intercalares y los cilios de las células ciliadas (×40.000). (Tomado de Hollis DE, Frith PA, Vaughan JD, et al. Ultrastructural changes in the oviductal epithelium of merino ewes during the estrous cycle. *Am J Anat*. 1984;171:441-456. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

La **lámina propia** de la mucosa del oviducto no presenta rasgos destacables; está formada por tejido conjuntivo laxo que contiene fibroblastos, mastocitos, células linfoides, colágeno y fibras reticulares. La capa **muscular** consta de las capas circular interna poco definida y longitudinal externa de músculo liso. El tejido conjuntivo laxo también llena los espacios entre los haces musculares. Un epitelio plano simple proporciona el **recubrimiento seroso** del oviducto. El tejido conjuntivo laxo entre la serosa y la muscular contiene muchos vasos sanguíneos y fibras nerviosas autónomas.

Debido a que los oviductos están tan vascularizados principalmente por venas grandes, las contracciones de la capa muscular durante la ovulación constriñen las venas ingurgitadas. Esta constricción provoca la distensión de todo el oviducto y las fimbrias entran en contacto con el ovario, ayudando de esta manera a la captura del ovocito secundario liberado. Las contracciones rítmicas continuas de las capas de la muscular, junto con el movimiento de los cilios hacia el interior, ayudan a impulsar el ovocito capturado hacia el útero.

Útero

El útero es un órgano muscular que se divide en el fondo, el cuerpo y el cuello uterino.

El **útero,** una estructura única, gruesa, con forma de pera, localizada en la línea media de la pelvis, recibe en su extremo cerrado y ancho los terminales de los oviductos pares. Es un robusto órgano muscular de unos 7 cm de largo, 4 cm de ancho y 2,5 cm de grosor. La luz del útero no grávido tiene alrededor de 10 ml de volumen; en el momento del parto ha aumentado hasta más de 5 l. El útero se divide en tres regiones (v. fig. 20.1): el **cuerpo,** que es la porción ancha en la que se abren los oviductos; el **fondo,** la base redondeada del útero, localizada por encima de los puertos de entrada de los oviductos; y el **cuello,** que es la porción circular y estrecha del útero que sobresale y se abre en la vagina.

Cuerpo y fondo

La pared uterina del cuerpo y el fondo se compone del **endometrio,** el **miometrio** y una **adventicia** o una **serosa.**

Endometrio

El endometrio es la mucosa que reviste el útero y está formado por dos capas: la funcional, superficial, y la basal, más profunda.

El **endometrio,** o mucosa de revestimiento del útero, está formado por un epitelio cilíndrico simple compuesto por **células cilíndricas secretoras no ciliadas** y **células ciliadas** y una lámina propia que aloja a **glándulas tubulares** ramificadas simples que se extienden hasta llegar al miometrio (fig. 20.19). Aunque las células secretoras de las glándulas se parecen a las células del epitelio superficial, no tienen cilios. El tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular de la **lámina propia** es sumamente celular y contiene células estrelladas, macrófagos, leucocitos y abundantes fibras reticulares.

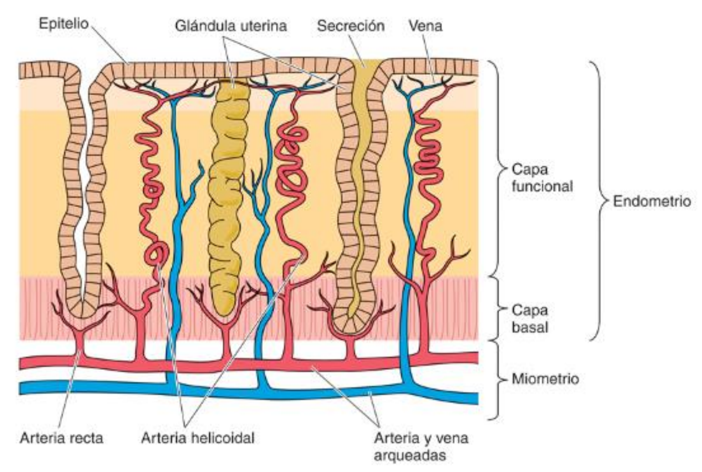


FIG. 20.19 Diagrama del endometrio uterino, que se caracteriza por las capas basal y funcional. Obsérvese que la capa basal está irrigada por las arterias rectas, mientras que la capa funcional está irrigada por los vasos en espiral conocidos como *arterias helicoidales*.

El endometrio está formado por dos capas (v. fig. 20.19):

- **Funcional.** Una capa superficial gruesa, cuyo espesor varía de 1 a 7 mm dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Esta capa es la que se desprende en la menstruación.
- **Basal.** Una capa muchos más estrecha, profunda, de aproximadamente 1 mm de espesor, que no se desprende durante la menstruación. Las glándulas y los elementos de tejido conjuntivo de la capa basal proliferan, y así se regenera la capa funcional durante cada ciclo menstrual.

La capa **funcional** está vascularizada por numerosas **arterias helicoidales** dispuestas en espiral, que se originan a partir de las **arterias arqueadas** del estrato vascular de la capa media del miometrio. Las arterias en espiral dan lugar a una rica red capilar que irriga las glándulas y el tejido conjuntivo de la capa funcional. Las arterias helicoidales permiten el desarrollo de la **placenta de tipo hemocorioendotelial** y el proceso de la **menstruación,** el desprendimiento de la capa funcional del endometrio que depende de hormonas. Otro grupo de arterias, las **arterias rectas,** también se originan en las arterias arqueadas, pero son mucho más cortas y solo irrigan la capa basal; son responsables del mantenimiento de la capa basal durante el proceso de la menstruación.

Miometrio

El miometrio está formado por tres capas de músculo liso: longitudinal interna, circular media y longitudinal externa.

La pared muscular gruesa del útero, el **miometrio,** está formada por *tres capas* de músculo liso. El **músculo longitudinal** conforma las *capas interna* y *externa,* mientras que la *capa media muy vascularizada* contiene principalmente haces de músculo liso dispuestos de **forma circular.** Como esta región alberga las **arterias arciformes,** se llama **estrato vascular.** A medida que el útero se estrecha hacia el cuello uterino, las capas de músculo liso son sustituidas fundamentalmente por tejido conjuntivo fibroso. En el cuello uterino, el músculo liso es sustituido por tejido conjuntivo colagenoso denso, irregular, que contiene fibras elásticas y solo un pequeño número de células musculares lisas dispersas.

El tamaño y el número de las células musculares del miometrio se correlacionan con las concentraciones de estrógenos. Las células musculares son más grandes y numerosas durante el embarazo, cuando las concentraciones de estrógenos son más altas. Son más pequeñas cuando termina la menstruación, cuando las concentraciones de estrógenos son bajas. Cuando no hay estrógenos, el músculo del miometrio se atrofia y algunas células entran en **apoptosis.** Aunque la mayor parte del aumento del tamaño del útero durante el embarazo está relacionado con la **hipertrofia** de las células musculares lisas, su número también aumenta, lo que indica que también se produce **hiperplasia.** Sin embargo, no está claro si el aumento del número de células es el resultado solo de la división de las células o también de la diferenciación de células indiferenciadas en fibras musculares lisas.

Correlaciones clínicas

Las células musculares lisas uterinas se contraen por diversas causas. Durante la estimulación sexual puede producirse una contracción moderada. Durante la menstruación, las células musculares lisas del útero pueden contraerse con la fuerza suficiente como para causar un dolor considerable en algunas mujeres. Las contracciones del útero gestante durante el parto son muy dolorosas y lo suficientemente potentes para expulsar al feto, y después la placenta, del útero. Estas contracciones se deben a las acciones de la hormona paracrina **prostaglandina,** sintetizada y liberada por el miometrio y las membranas fetales, y por la hormona **oxitocina,** liberada desde la *pars nervosa* de la hipófisis. Después del parto, la oxitocina sigue estimulando las contracciones uterinas, que inhiben la pérdida excesiva de sangre desde el sitio de desprendimiento de la placenta.

Serosa o adventicia uterinas

Gran parte de la porción anterior del útero, apoyada contra la vejiga urinaria, está cubierta por la **adventicia,** por lo que esta zona es **retroperitoneal.** El fondo y la parte posterior del cuerpo están recubiertos por una **serosa;** por lo tanto, esta zona es **intraperitoneal.**

Correlaciones clínicas

La presencia de tejido endometrial en la pelvis o en la cavidad peritoneal se conoce como endometriosis. Este trastorno, a menudo doloroso, puede causar dismenorrea e incluso infertilidad. Recientemente se ha mencionado que las mujeres con endometriosis e infértiles tenían niveles más bajos de la enzima **histona desacetilasa 3 (HDAC3)** en su revestimiento uterino; de hecho, hasta la mitad de las mujeres infértiles tienen endometriosis. Los ratones modificados genéticamente con baja expresión de HDAC3 en su epitelio uterino eran estériles; aparentemente, los embriones de estos ratones con déficit de HDAC3 eran incapaces de adherirse al revestimiento uterino y, por lo tanto, no podían implantarse en la pared uterina. Además, estos ratones presentaban una cantidad de fibrosis mucho mayor en su útero que los ratones con niveles normales de HDAC3.

El origen del tejido endometrial fuera del útero se desconoce, aunque se han planteado tres teorías. La **teoría de la regurgitación** propone que el flujo menstrual se escapa del útero a través de las trompas de Falopio para entrar en la cavidad peritoneal (menstruación retrógrada) y algunas de las células endometriales se establecen allí. La **teoría metaplásica** plantea que las células epiteliales del peritoneo se diferencian en células endometriales y ponen en marcha una población de células endometriales. La **teoría de la diseminación vascular (linfática)** propone que las células endometriales entran en los canales vasculares (o linfáticos) durante la menstruación y se distribuyen por el sistema vascular sanguíneo (o linfático) e inician la formación de una población de células endometriales. El riesgo de desarrollar endometriosis aumenta con una menarquia precoz (a los 10 años o antes), parientes cercanas con endometriosis, exposición a dietilestilbestrol intraútero y bajo peso al nacer.

Estos tejidos endometriales ectópicos también sufren cambios cíclicos. La hemorragia de este tejido puede causar adherencias y dolor muy intenso. Si la endometriosis no se corrige, las vísceras pélvicas pueden quedar envueltas en una masa fibrótica, y es posible que se produzca esterilidad.

Cuello uterino (cérvix)

El extremo terminal del útero (el cuello uterino o cérvix) se extiende en la vagina.

El **cuello uterino** o **cérvix** es el extremo terminal del útero que se proyecta dentro de la vagina (v. fig. 20.1). Su pared está compuesta fundamentalmente de tejido conjuntivo colagenoso denso con muchas fibras elásticas y pocas fibras musculares lisas. La luz del cuello uterino está recubierta por un **epitelio cilíndrico simple que secreta moco.** Sin embargo, su superficie externa, donde el cuello se proyecta en la vagina, está recubierta por un **epitelio plano estratificado no queratinizado** similar al de la vagina. La mucosa cervical contiene **glándulas cervicales** ramificadas. Aunque la mucosa cervical cambia durante el ciclo menstrual, no se desprende durante la menstruación.

En el punto medio del ciclo menstrual, alrededor del momento de la ovulación, las glándulas cervicales secretan un líquido seroso que facilita la entrada de los espermatozoides en el útero. En otros momentos, especialmente durante el embarazo, las secreciones de las glándulas cervicales se vuelven más viscosas, y forman un tapón de moco espeso en el orificio del cuello uterino que impide la entrada de espermatozoides y microorganismos en el útero. La hormona **progesterona** regula los cambios de la viscosidad de las secreciones de las glándulas cervicales.

En el momento del parto, otra hormona luteínica, la **relaxina,** induce la lisis del colágeno en las paredes del cuello uterino, que se ablanda, lo que facilita la dilatación cervical y el paso del feto al canal del parto.

Correlaciones clínicas

La **técnica de Papanicolaou (frotis o citología exfoliativa)** es una herramienta de diagnóstico para la detección del cáncer del cuello uterino. Se realiza aspirando líquido cervical de la vagina o raspando directamente el cuello uterino. El tejido o el líquido se preparan y se tiñen en un portaobjetos, y se examinan con el microscopio para observar las variaciones de las poblaciones de células para detectar anaplasia, displasia y carcinoma. Recientemente, el United States Preventive Services Task Force sugirió que en lugar de este tipo de frotis, las mujeres de 30-65 años deberían someterse a una prueba para el **virus del papiloma humano (VPH)** cada 5 años, ya que esta prueba es el mejor indicador de carcinoma cervical. Se ha demostrado que las mujeres con resultados negativos del VPH tienen menos probabilidades de ser diagnosticadas de cáncer cervical que las mujeres con citologías negativas.

El **carcinoma del cuello uterino** es uno de los cánceres más frecuentes en las mujeres, aunque es poco frecuente en las mujeres vírgenes y en las nulíparas (mujeres que no han dado a luz). La incidencia aumenta en las mujeres con múltiples parejas sexuales e infecciones por herpes. Se desarrolla a partir del epitelio plano estratificado no queratinizado del cuello uterino, donde se denomina **carcinoma *in situ*.** Si se detecta en la prueba de Papanicolaou en esta fase, por lo general puede tratarse con éxito con cirugía. Sin embargo, si no se detecta a tiempo, puede invadir otras áreas y causar metástasis, cambiando a un **carcinoma invasivo,** que tiene un mal pronóstico.

Ciclo menstrual

El ciclo menstrual se divide en las fases menstrual, proliferativa (folicular) y secretora (lútea).

El ciclo menstrual dura un promedio de 28 días. Aunque los procesos sucesivos que constituyen el ciclo se producen de forma continua, pueden diferenciarse tres fases: la **fase menstrual,** la **fase proliferativa (folicular)** y la **fase secretora (lútea)** (fig. 20.20). Estas fases histológicamente reconocibles dependen de las concentraciones de estradiol y progesterona.

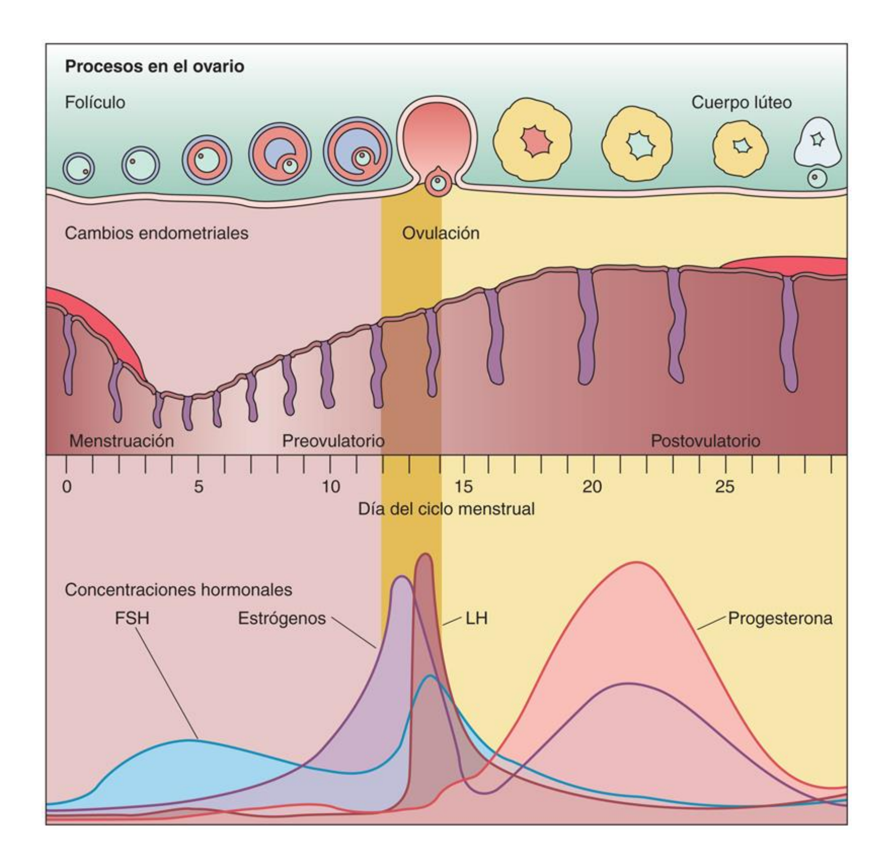


FIG. 20.20 Diagrama en el que se relacionan los procesos del desarrollo folicular, la ovulación, las interrelaciones hormonales y el ciclo menstrual. Obsérvese que las concentraciones de estrógenos y de hormona luteinizante (LH) son más altas en el momento de la ovulación. *FSH,* folitropina.

Fase menstrual (día 1 a días 3 o 4)

La fase menstrual se caracteriza por la descamación de la capa funcional del endometrio.

Si no ha habido fecundación y los valores de **FSH** y **LH** siguen siendo muy bajos, se produce la **menstruación,** que comienza el día en que empieza la hemorragia uterina. El cuerpo lúteo se vuelve no funcional alrededor de 14 días después de la ovulación, lo que reduce las concentraciones de **progesterona** y **estradiol.**

Dos días antes de que empiece el sangrado, la capa funcional del endometrio queda privada de sangre, porque las **arterias** en espiral **helicoidales** se contraen y dilatan de forma intermitente. Después de unos 2 días, las arterias en espiral se contraen permanentemente, lo que reduce el oxígeno de la capa funcional y desactiva las glándulas, produce la invasión de leucocitos, isquemia y **necrosis** de la **capa funcional.** Poco después, las arterias en espiral vuelven a dilatarse, pero se rompen debido a que se han debilitado por los sucesos anteriores. La sangre que emana arrastra fragmentos de la capa funcional, que se eliminan como un **exudado hemorrágico (menstruación),** y la menstruación comienza el día 1 (fig. 20.21).

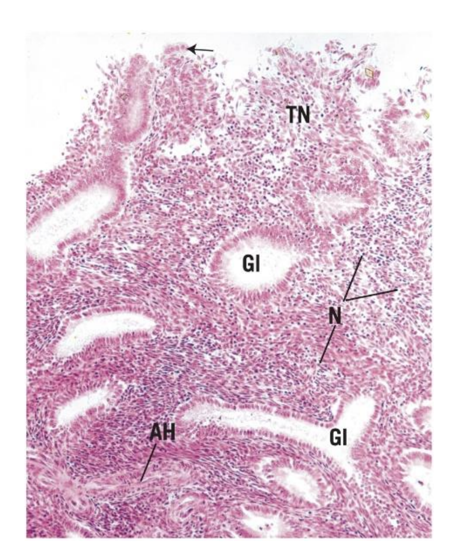


FIG. 20.21 Micrografía del útero en la fase menstrual que muestra la rotura del revestimiento epitelial *(flecha)* del epitelio cilíndrico simple que tapiza el endometrio. Obsérvense los núcleos (N) de los leucocitos libres en el tejido necrótico (TN) que será eliminado. Algunas de las glándulas uterinas (Gl) aún parecen sanas y un segmento de una arteria helicoidal (AH) aún aparece intacto (×132).

Aunque toda la capa funcional del endometrio se acaba desprendiendo, no se libera completamente de la pared de modo inmediato, sino que este proceso dura de 3 a 4 días. Durante un período menstrual normal se pierden solo unos 35 ml de sangre, aunque en algunas mujeres esta cantidad puede ser mayor. Es importante tener en cuenta que durante la fase menstrual hay una *inhibición* del mecanismo de coagulación de la sangre.

Antes y durante la fase menstrual, la capa basal del endometrio sigue vascularizada por sus propias **arterias rectas** y, por tanto, continúa siendo viable. Las células basales de las glándulas de la capa basal comienzan a proliferar, y las células recién formadas migran a la superficie para comenzar la reepitelización de la herida del tejido conjuntivo de la luz del útero. Estos procesos comienzan la fase proliferativa.

Fase proliferativa (folicular) (días 4 o 5 a día 14)

La fase proliferativa se caracteriza por la reepitelización del revestimiento del endometrio y la renovación de la capa funcional.

La **fase proliferativa** (también llamada ***fase folicular*** porque se produce al mismo tiempo que el desarrollo de los folículos ováricos) comienza cuando cesa el flujo menstrual, aproximadamente el cuarto o el quinto día, y continúa hasta el día 14. Se caracteriza por la reepitelización del revestimiento del endometrio; la reconstrucción de las glándulas, el tejido conjuntivo y las arterias en espiral de la lámina propia, y la renovación de toda la capa funcional (fig. 20.22). El proceso de proliferación se inicia por el aumento de las concentraciones de la hormona **estradiol** producida por las células de la granulosa de los folículos en desarrollo, pero especialmente por el **folículo dominante** del ovario. El estradiol se une a los **receptores de estradiol** en las células del estroma y forma **complejos estradiol-receptor de estradiol** que actúan como factores transcripcionales que activan docenas de genes. Estos genes codifican **factores de crecimiento** de tipo paracrino, que, a su vez, actúan sobre las células epiteliales y endoteliales, induciendo su proliferación.

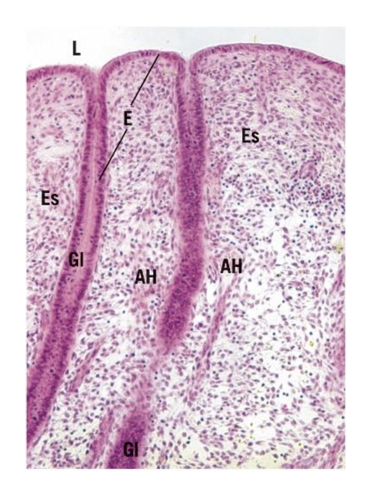


FIG. 20.22 La fase proliferativa del útero muestra el epitelio (E) cilíndrico simple ya restablecido tapizando la luz (L) del útero, así como las glándulas uterinas (Gl). Obsérvese que la capa funcional tiene aspecto sano, con un estroma (Es) con muy pocos linfocitos infiltrados. Véanse las arterias helicoidales (AH) que irrigan la capa funcional del endometrio. Las glándulas uterinas están bien representadas, pero aún no han empezado a sintetizar sus productos de secreción (×132).

En esta fase, la capa funcional se vuelve mucho más gruesa (hasta 2-3 mm), porque la proliferación de las células en la base de las glándulas, cuyo aporte sanguíneo se mantiene intacto, no se ve afectada durante la fase menstrual. Como se ha mencionado anteriormente, estas células son responsables de la formación del revestimiento epitelial del útero y el establecimiento de nuevas glándulas en la capa funcional. Estas glándulas tubulares son rectas, todavía no se han dispuesto en espiral, pero sus células comienzan a acumular glucógeno, al igual que las células del estroma que proliferaron para renovar el estroma de la capa funcional. Las arterias en espiral que se perdieron en la fase menstrual se reemplazan, pero no están muy enrolladas y alcanzan solo dos tercios de la capa funcional.

El día 14 del ciclo menstrual (ovulación), la capa funcional del endometrio se ha restaurado totalmente y vuelve a su estado inicial, adquiriendo un set completo de epitelio, glándulas, estroma y arterias en espiral.

Fase secretora (lútea) (días 15 a 28)

La fase secretora se caracteriza por el engrosamiento del endometrio a resultas del edema y por la secreción acumulada de glucógeno por parte de las altamente enrolladas glándulas endometriales.

La **fase secretora** (o **fase lútea**) comienza después de la ovulación y es iniciada por la hormona **progesterona** liberada por las **células luteínicas de la granulosa** del **cuerpo lúteo** y, de forma limitada, por el **estradiol,** producido por las células luteínicas de la teca del cuerpo lúteo. Las células del estroma presentan **receptores de la progesterona** y los **complejos progesterona-receptor de progesterona (complejos P-PR)** no solo actúan como factores de transcripción, sino que además reducen la expresión de los receptores del estradiol. Los complejos P-PR activan además genes que codifican para enzimas que inactivan los estradioles. Estos mismos complejos también activan otros genes responsables de la diferenciación del endometrio, haciéndolo receptivo para la llegada del embrión.

Durante esta fase, el endometrio sigue engrosándose debido al edema y a la acumulación de glucógeno proveniente de las glándulas endometriales, que se vuelven *muy complejas* y *ramificadas*. Los productos de secreción se acumulan primero en la región basal del citoplasma de las células que constituyen las glándulas endometriales. Cuando se fabrican más productos de secreción, los gránulos secretores se desplazan apicalmente y se liberan en la luz de la glándula. Este **material rico en glucógeno** nutre al embrión antes de que se forme la placenta.

La mayoría de los cambios que dan lugar al engrosamiento del endometrio se atribuyen a la capa funcional, aunque la luz de las glándulas situadas en la capa basal también se llena de producto de secreción (figs. 20.23 y 20.24).

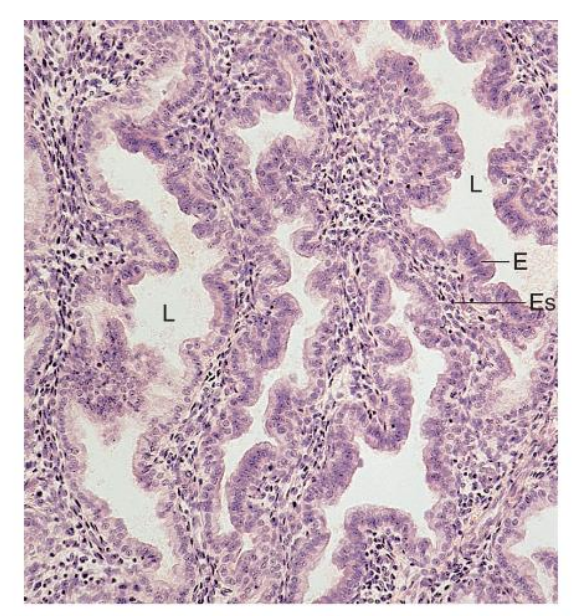


FIG. 20.23 Micrografía óptica del endometrio del útero en la fase lútea. Obsérvese el epitelio (E) cilíndrico simple que reviste las luces (L) de las glándulas, rodeadas por células del estroma (Es) (×132).

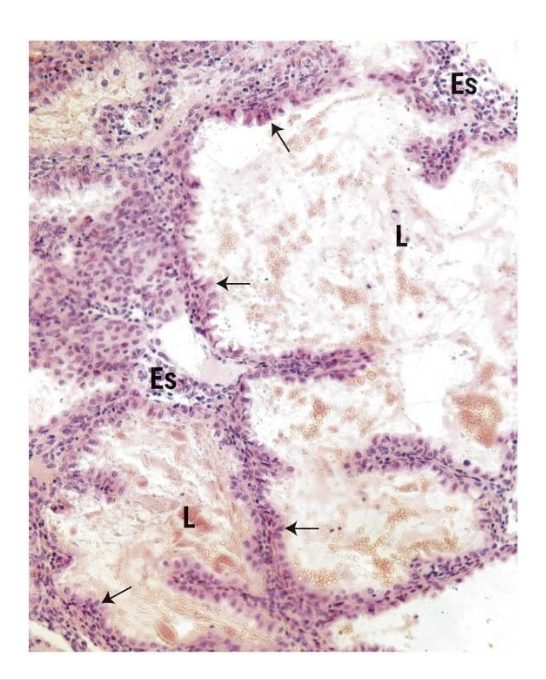


FIG. 20.24 Esta micrografía es de las glándulas endometriales en la fase lútea tardía, mostrando su aspecto enrollado, así como una gran cantidad de secreción contenida en su luz (L). Algunas de las células que revisten la glándula son más altas y abultadas que sus vecinas; así pues, el revestimiento tiene un aspecto serrado *(flechas)*. El estroma (Es) aparece comprimido entre las numerosas glándulas dilatadas (×132).

Las arterias en espiral de la capa funcional alcanzan su pleno desarrollo, se enrollan más y se extienden completamente en la capa funcional el día 22. Por tanto, en este punto de la fase secretora, el endometrio tiene aproximadamente de 6 a 7 mm de grosor.

La fase secretora completa el ciclo cuando se acerca el día 28, y presagia la fase menstrual de un nuevo ciclo. La fase menstrual se inicia por la *disminución* de las hormonas que promueven el crecimiento y desarrollo de la capa funcional del endometrio.

Fecundación, implantación y desarrollo placentario

Fecundación

La fecundación, la fusión del espermatozoide y el ovocito, se produce en la ampolla del oviducto.

A medida que el ovocito secundario y sus células foliculares asociadas son transportados por el oviducto hacia el útero por los cilios de las células ciliadas y por las contracciones rítmicas del músculo liso del oviducto (fig. 20.25), se nutren del líquido rico en nutrientes producido por las células intercalares del epitelio de la mucosa.

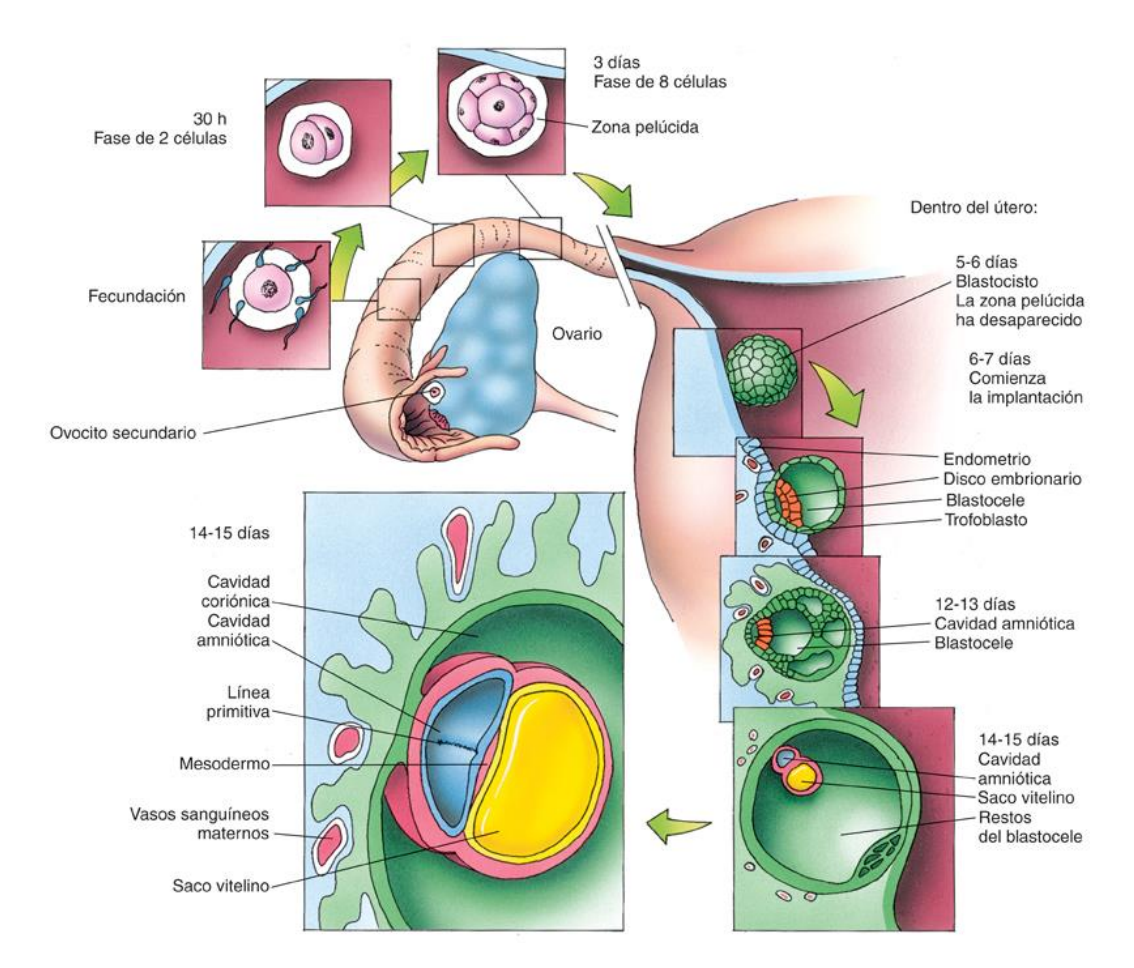


FIG. 20.25 Diagrama de los procesos de fecundación, formación del cigoto, desarrollo de la mórula y el blastocisto, e implantación.

Los espermatozoides, que se han introducido en la vagina durante las relaciones sexuales, atraviesan el cuello uterino, la luz del útero y el oviducto hasta llegar a la ampolla para encontrarse con el ovocito secundario. Para que un espermatozoide tenga la capacidad de fecundar un ovocito secundario tiene que completar tres fases: maduración, capacitación e hiperactivación.

- El proceso de **maduración** se produce en el aparato reproductor masculino. Antes de la maduración, el espermatozoide solo puede desplazarse circularmente, mientras que después de la maduración puede viajar en línea recta. Mientras está en el aparato reproductor masculino, el espermatozoide está sujeto a una alta concentración del **péptido promotor de la fecundación** (**FPP,** *fertilization promoting peptide*) sintetizado en la próstata, que impide su capacitación.
- Una vez que el espermatozoide se deposita en el aparato reproductor femenino, la concentración de FPP se diluye por las secreciones vaginales y la menor concentración de FPP promueve la **capacitación** del espermatozoide. Este proceso implica una modificación de la membrana acrosómica, en que el colesterol y ciertas glicoproteínas, conocidos como **factores de discapacitación,** se eliminan de la membrana, haciéndola más flexible y capaz de unirse a los receptores de la zona pelúcida. Además, se abren los canales iónicos de calcio, conocidos como **CatSpers (canales catiónicos del espermatozoide)** en la membrana flagelar, permitiendo el flujo de entrada de iones calcio.
- El aumento de la entrada de iones calcio en el espermatozoide aumenta la concentración de **AMPc,** que lo hace más vigoroso y mejor nadador, un estado conocido como ***hiperactivación.*** Debido a la mejora de sus habilidades natatorias, el espermatozoide tiene mayor capacidad para atravesar la zona pelúcida y llegar y fecundar el ovocito secundario.

Generalmente, la fecundación se produce en la ampolla (fig. 20.26). En este momento, las células de la corona radiada todavía rodean la **zona pelúcida,** un recubrimiento de glicoproteína del ovocito secundario. La zona pelúcida es una sustancia gelatinosa que consta de cuatro glicoproteínas relacionadas llamadas *ZP1, ZP2, ZP3* y *ZP4.* La función de estas glicoproteínas es impedir la polispermia, es decir, se aseguran de que solo un espermatozoide pueda unirse y penetrar el ovocito secundario. La **ZP3** se une al primer espermatozoide que llega a la zona pelúcida y hace que el espermatozoide inicie la reacción acrosómica (v. más adelante). La **ZP2** colabora con la ZP3 en la unión del espermatozoide a la zona pelúcida. La **ZP1** actúa para entrecruzar la ZP2 con la ZP3 de forma que no puedan unirse a los espermatozoides, que es otro paso para prevenir la polispermia. Todavía no se conoce la función de la ZP4.

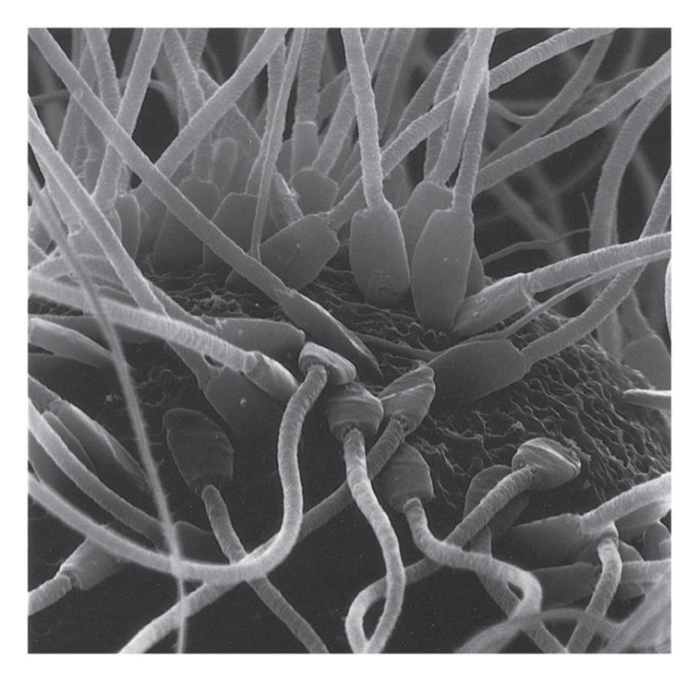


FIG. 20.26 Micrografía electrónica de barrido de la fecundación. Obsérvese que un gran número de espermatozoides están intentando seguir su camino a través de las células de la corona radiada, pero solo uno de ellos será capaz de fecundar el óvulo (×5.700). (Tomado de Phillips DM, Shalgi R, Dekel N. Mammalian fertilization as seen with the scanning electron microscope. *Am J Anat.* 1985;174:357-372. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

La **reacción acrosómica** da lugar a la liberación de las enzimas acrosómicas en la zona pelúcida. Las enzimas liberadas, especialmente la **acrosina** (unida a la membrana acrosómica interna), disminuyen la viscosidad de la zona pelúcida, facilitando el movimiento flagelar de los espermatozoides para propulsar al espermatozoide hacia el ovocito. Una vez que el espermatozoide penetra toda la anchura de la zona pelúcida, entra en el **espacio perivitelino,** situado entre la zona pelúcida y la membrana plasmática del ovocito, y puede alcanzar el ovocito.

Cuando el espermatozoide entra en contacto con la membrana del ovocito secundario, las moléculas proteínicas integrales de la membrana del espermatozoide, conocidas como ***fertilina,*** se unen a las **moléculas de integrina** y **CD9** de la membrana del ovocito, asegurando una fuerte unión entre ellas. Este contacto entre el espermatozoide y el ovocito es responsable de la **reacción cortical,** que es otro proceso que impide la **polispermia.** La reacción cortical tiene un componente rápido y otro lento.

- El **componente rápido** implica un cambio del potencial de membrana en reposo de la membrana plasmática del ovocito que impide el contacto entre el ovocito y otro espermatozoide. Esta alteración del potencial de membrana dura solo unos minutos.
- El **componente lento** implica la liberación del contenido de numerosos gránulos corticales localizados en el citoplasma del ovocito en el **espacio perivitelino.** Las enzimas, como la **ovastacina,** contenida en el interior de los gránulos corticales, actúan para hidrolizar las moléculas de ZP2 y ZP3, los receptores de espermatozoides, en la zona pelúcida, evitando así que más espermatozoides lleguen al ovocito. La alteración de las proteínas ZP provoca que la zona pelúcida se vuelva un gel viscoso más firme y espeso que impide que otros espermatozoides la atraviesen. Los gránulos corticales también liberan polisacáridos en el espacio perivitelino. Cuando estos polisacáridos se hidratan, se edematizan y presionan sobre la zona pelúcida alejándola del ovocito secundario, aumentando el tamaño del espacio perivitelino y dificultando aún más que un segundo espermatozoide contacte con el ovocito.

En este momento, el **centrosoma** del espermatozoide y su **núcleo,** llamado **pronúcleo masculino,** entran en el citoplasma del ovocito secundario, lo que provoca que se reanude y se complete su segunda división meiótica. Esto da lugar a la división desigual del citoplasma del ovocito formando dos células haploides, el **óvulo** grande y el segundo cuerpo polar muy pequeño, el cual, al igual que el primer cuerpo polar, está compuesto de un núcleo rodeado solamente por un borde estrecho de citoplasma. Degenerará y morirá en unos pocos días.

El núcleo haploide resultante del óvulo, conocido como **pronúcleo femenino,** y el pronúcleo masculino haploide pierden sus envolturas nucleares a medida que se desplazan uno hacia el otro, y sus cromosomas se mezclan entre sí formando una nueva célula, conocida como **cigoto,** con un número diploide de cromosomas. Así se completa la fecundación. El cigoto entra en su primera *división mitótica,* formando dos células hijas idénticas, un proceso que inicia el desarrollo de un nuevo embrión. Hay que tener en cuenta que el aparato del huso mitótico del embrión deriva del espermatozoide, mientras que las mitocondrias y gran parte del citoplasma derivan del ovocito.

La ventana temporal entre la ovulación y la fecundación es de aproximadamente 24 h. Si la fecundación no se produce durante este período, el ovocito secundario degenera y es fagocitado por los macrófagos.

Implantación

La implantación es el proceso que se produce cuando el blastocisto penetra en el endometrio uterino.

A medida que el cigoto continúa su viaje a través del oviducto hacia el útero, se somete a numerosas divisiones mitóticas y se convierte en un grupo esférico de células conocido como **mórula** (v. fig. 20.25). Después de pasar por más divisiones y modificaciones, la mórula se transforma en el **blastocisto,** formado por una bola hueca de células cuya luz contiene un líquido algo viscoso y unas pocas células en un polo. Las células periféricas se conocen como **trofoblastos,** y las células atrapadas en el interior del blastocisto son los **embrioblastos.** El blastocisto entra en la cavidad uterina 4 a 6 días después de la fecundación; el sexto o séptimo días empieza a penetrar en la pared uterina, un proceso conocido como **implantación.** Los trofoblastos del blastocisto estimulan la transformación de las **células del estroma** del endometrio uterino en **células deciduales** de tinción pálida, cuyo glucógeno almacenado probablemente proporciona los nutrientes al embrión en desarrollo.

Las **células del embrioblasto** dan lugar al embrión, mientras que las **células trofoblásticas** originan la parte embrionaria de la placenta. Las células del trofoblasto proliferan rápidamente y forman un conglomerado interno de células individuales que son mitóticamente activas y se conocen como **citotrofoblastos,** y un sincitio externo más grueso de células que no hacen mitosis llamadas **sincitiotrofoblastos.**

A medida que proliferan los **citotrofoblastos,** las nuevas células formadas se unen a los sincitiotrofoblastos, aumentando lo suficiente el sincitio de manera que, al noveno día desde la fecundación, pueden formarse espacios vasculares dentro de la sustancia del sincitio. A medida que aumenta el número de estos espacios, coalescen en espacios laberínticos más grandes, conocidos como **lagunas (lagunas trofoblásticas).** A medida que sigue aumentando de tamaño, el sincitio erosiona el revestimiento del endometrio, permitiendo la penetración del blastocisto en profundidad en la pared del endometrio. Hacia el día 11 de la gestación, la implantación se completa y el epitelio endometrial se sella sobre el sitio de implantación.

Placenta

La placenta es un tejido vascular derivado del endometrio uterino y del embrión en desarrollo.

En el parto, o nacimiento, la placenta es una estructura en forma de disco, muy vascularizada, de unos 18 cm de diámetro y 2,5 cm de grosor en su parte media, y pesa aproximadamente 600 g.

Desarrollo de la placenta

Los vasos sanguíneos maternos forman sinusoides sanguíneos en el endometrio uterino. La sangre procedente de estos sinusoides se vacía en las lagunas trofoblásticas que rodean al embrión en desarrollo, proporcionándole nutrientes. Cuando crece y se va desarrollando más, empieza a formarse la **placenta,** conocida con más rigor como **placenta hemocorioendotelial,** y la sangre del embrión en desarrollo y la de la madre (sangre materna) se separan. La razón de que se denomine *placenta hemocorioendotelial* se debe a que solamente se interponen tres capas entre la sangre materna y la sangre fetal, los vasos endoteliales fetales de la placenta, el tejido conjuntivo embrionario y una capa de trofoblastos.

Las células del trofoblasto originan el **corion,** que evoluciona a la **placa coriónica,** de la que surgen las **vellosidades coriónicas** (fig. 20.27).

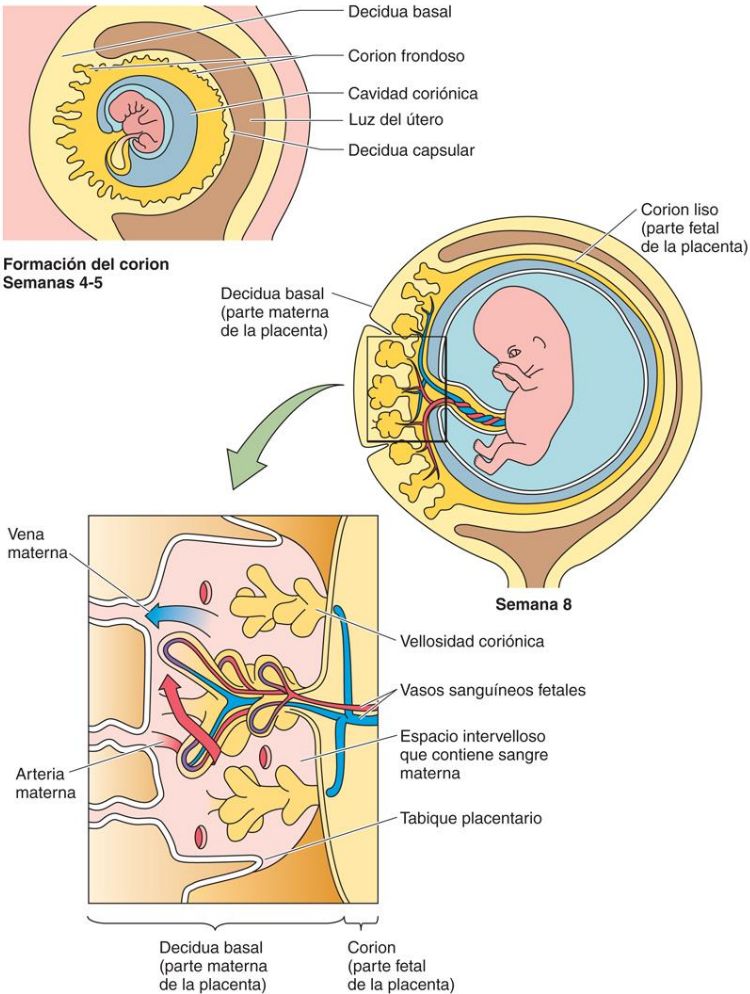


FIG. 20.27 Diagrama de la formación del corion y la decidua, y de la circulación dentro de la placenta.

Los trofoblastos en desarrollo producen cambios en el endometrio más próximo, alterándolo para comenzar la formación de la parte materna de la placenta. Este tejido materno modificado, llamado **decidua,** se subdivide en tres regiones:

- La **decidua capsular** se interpone entre la luz del útero y el embrión en desarrollo.
- La **decidua basal** se interpone entre el embrión en desarrollo y el miometrio.
- La **decidua parietal** reviste la cavidad uterina no ocupada por el feto.

Al principio, todo el embrión está rodeado por la decidua con el objetivo de nutrirlo. La región del corion en contacto con la decidua capsular forma unas vellosidades cortas, no significativas, por lo que la superficie permanece fundamentalmente lisa. Esta región de superficie lisa del corion se conoce como **corion liso.** Sin embargo, la región de la decidua basal se vuelve muy vascularizada por los vasos sanguíneos maternos, y es en esta región donde se desarrolla la placenta. La región de la placa coriónica en contacto con la decidua basal forma vellosidades coriónicas extensas conocidas como **vellosidades coriónicas primarias;** así pues, esta región del corion se conoce como **corion frondoso.**

Las vellosidades primarias se componen de sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos. Cuando el desarrollo avanza, las células mesenquimatosas extraembrionarias entran en el núcleo de las vellosidades primarias, que se convierten en **vellosidades coriónicas secundarias.** El tejido conjuntivo de las vellosidades secundarias se vasculariza por extensos **lechos capilares,** que están relacionados con la irrigación vascular en desarrollo del embrión, en cuyo momento pasan a llamarse **vellosidades terciarias.**

A medida que continúa el desarrollo, la población de citotrofoblastos disminuye, porque estas células se unen al sincitio y contribuyen a su crecimiento. La decidua basal forma grandes espacios vasculares, conocidos como **lagunas,** que están compartimentadas en regiones más pequeñas por extensiones de la decidua conocidas como **tabiques placentarios.** Las vellosidades secundarias se proyectan en estos espacios vasculares y están rodeadas de sangre materna, que llega a las lagunas y sale de ellas por los vasos sanguíneos maternos de la decidua basal.

La mayoría de las vellosidades no están ancladas a la decidua basal, sino que están suspendidas en la sangre materna de las lagunas de forma parecida a las raíces de las plantas cultivadas en medios hidropónicos; estas se conocen como **vellosidades libres (vellosidades terminales).** Las vellosidades ancladas a la decidua basal se llaman **vellosidades de anclaje** (figs. 20.28 y 20.29). Los capilares de ambos tipos de vellosidades están cerca de su superficie y se separan de la sangre materna por una pequeña cantidad de tejido conjuntivo y por los sincitiotrofoblastos (y ocasionalmente citotrofoblastos) que cubren las vellosidades secundarias. Por tanto, como se ha mencionado con anterioridad al definir la placenta hemocorioendotelial, la sangre materna y la sangre fetal no se mezclan. En su lugar, los nutrientes y el oxígeno de la sangre materna difunden a través de los sincitiotrofoblastos y los citotrofoblastos (y sus láminas basales), el tejido conjuntivo y las células endoteliales (y su lámina basal) de los capilares de las vellosidades para llegar a la sangre fetal. Estas estructuras forman la **barrera placentaria.** Ciertas sustancias, como el agua, el oxígeno, el dióxido de carbono, pequeñas moléculas, algunas proteínas, lípidos, hormonas, fármacos y algunos anticuerpos (especialmente la inmunoglobulina G [IgG]) pueden atravesar la barrera placentaria, mientras que la mayoría de las macromoléculas no puede. Algunas de estas sustancias, como la IgG, pueden penetrar la barrera placentaria mediante un transporte específico mediado.

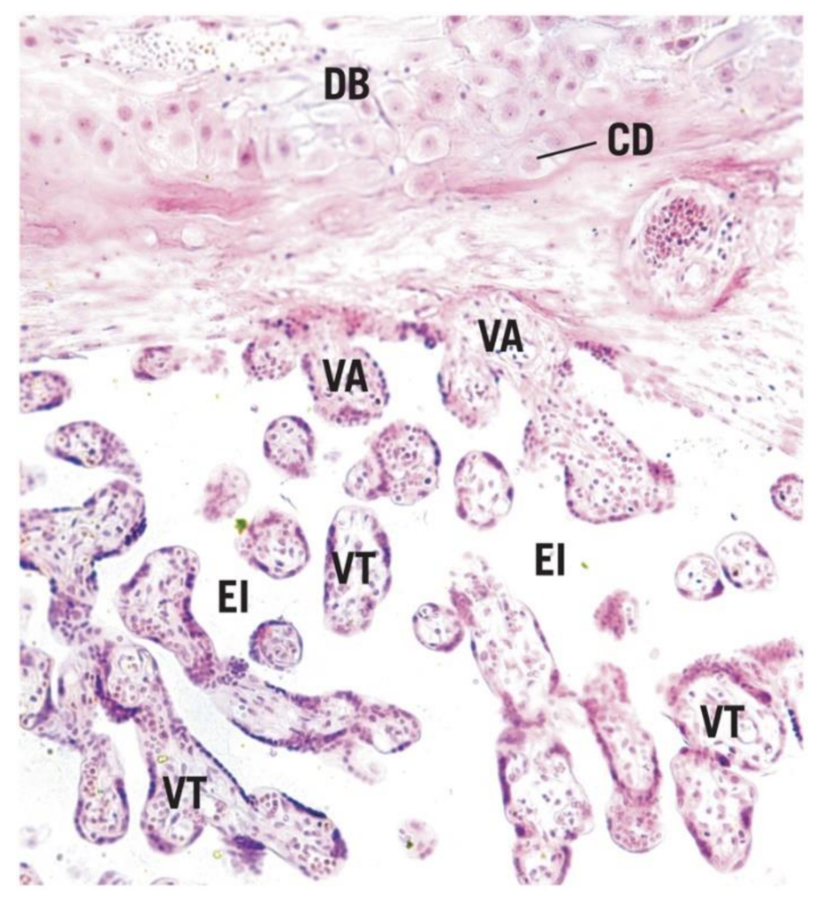


FIG. 20.28 Micrografía óptica a bajo aumento de la placenta en desarrollo. Obsérvese que la decidua basal (DB) posee numerosas células deciduales (CD) y que las vellosidades coriónicas de anclaje (VA) están unidas a ellas. Las vellosidades terminales (VT) de extremos ciegos finalizan en los espacios intervellosos (EI), que en vivo están llenos de sangre materna (×132).

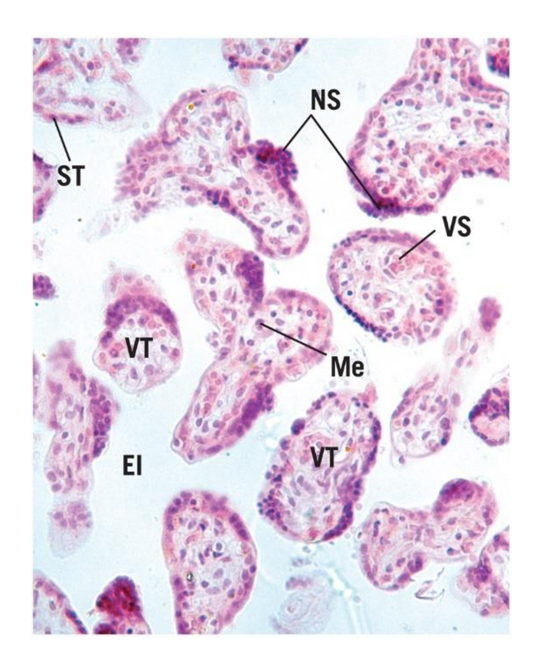


FIG. 20.29 Micrografía a aumento medio de la placenta en desarrollo que muestra los espacios intervellosos (EI) que están ocupados por secciones transversales y oblicuas de vellosidades terminales (VT) con sus vasos sanguíneos (VS) pequeños del embrión rodeados del mesodermo (Me). Las vellosidades terminales son prolongaciones digitiformes cuya cara externa está cubierta por sincitiotrofoblastos (ST), cuyos núcleos forman a menudo acumulaciones, conocidas como nudos sincitiales (NS) (×270).

Además de ser el lugar donde se intercambian los nutrientes, los desechos y los gases entre la sangre materna y fetal, la placenta, específicamente los sincitiotrofoblastos, sirve como un órgano endocrino, que secreta **gonadotropina coriónica humana (hCG), tirotropina coriónica, progesterona, estrógenos,** hormona **somatomamotropina coriónica humana** (también conocida como hormona lactógena), factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos, TNF-α, factor de crecimiento transformante, factor de crecimiento insulínico de tipo I, factor de crecimiento insulínico de tipo II y factor estimulante de colonias, así como interleucina 1, interleucina 3, leptina y relaxina. Además, las células del tejido conjuntivo del estroma de la decidua forman las **células deciduales,** que se agrandan y sintetizan **prolactina** y **prostaglandinas** (v. tabla 20.4).

Correlaciones clínicas

1. Generalmente, el blastocisto se implanta en el tercio superior de la pared anterior o posterior del útero; en esta localización es donde la placenta empieza a desarrollarse. En ocasiones, en 1 de cada 200 embarazos, la implantación se produce más abajo, cerca del cuello uterino, donde el endometrio es mucho más fino y el estroma de tejido conjuntivo es mucho más denso. A medida que la placenta comienza a desarrollarse y se hace más grande, cubre parcial o totalmente la abertura del cuello uterino, lo que hace inviable la opción de un parto vaginal normal. Este trastorno se conoce como **placenta previa** y, por lo general, es necesaria la cesárea.
2. La **placenta acreta** (adherida) es un cuadro en el que la placenta, en lugar de anclarse a la capa basal del endometrio, crece en profundidad en la pared del útero y se une al miometrio. Este cuadro puede ser excepcionalmente peligroso, ya que, tras el alumbramiento del bebé, la expulsión de la placenta puede generar complicaciones, como un sangrado intenso. De hecho, hasta un 7% de las mujeres que experimentan una placenta acreta pueden fallecer por las pérdidas sanguíneas. Las probabilidades de que ocurra una placenta acreta aumentan notablemente si el embarazo previo se complicó con una placenta previa o si el alumbramiento previo se realizó mediante una cesárea. Se ha señalado que la incidencia de placenta acreta ha aumentado desde 1 por cada 30.000 partos en la década de 1950 a 1 por cada 2.500 partos en 2018.
3. Se creía que la **placenta** era un órgano estéril; sin embargo, los estudios recientes indican que alberga microorganismos no patógenos. Curiosamente, la **microbiota de la placenta** no se parece a la de la vagina, pero se asemeja a la microbiota de la cavidad oral. Los fila comprenden *Proteobacteria, Fusobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes* y *Tenericutes.* Se cree que esta es la primera exposición del recién nacido a su microbioma, porque posee muchas de las bacterias presentes en la placenta. Además, el recién nacido también recibe microbiota vaginal durante el parto normal, así como microorganismos de las personas que entran en contacto físico con el neonato.

Cambios maternos durante el embarazo

Como media, al final del embarazo la madre ha engordado aproximadamente 12,5 kg (tabla 20.5), experimenta reflujo gastroesofágico, períodos de estreñimiento, disminución de la liberación de bilis en el duodeno con la formación resultante de cálculos biliares, aumento de la tasa de filtración glomerular y la producción de orina, un mayor volumen de sangre, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la presión arterial diastólica. Además, puesto que el diafragma se desplaza, el volumen de espiración de reserva de la madre se reduce casi a la mitad.

Cambios maternos durante el embarazo

Como media, al final del embarazo la madre ha engordado aproximadamente 12,5 kg (tabla 20.5), experimenta reflujo gastroesofágico, períodos de estreñimiento, disminución de la liberación de bilis en el duodeno con la formación resultante de cálculos biliares, aumento de la tasa de filtración glomerular y la producción de orina, un mayor volumen de sangre, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la presión arterial diastólica. Además, puesto que el diafragma se desplaza, el volumen de espiración de reserva de la madre se reduce casi a la mitad.

Tabla 20.5

Origen de la ganancia de peso en la madre grávida a término

Origen de la ganancia de peso	Peso (kg)
Feto	3,5
Placenta	0,6
Líquido amniótico	0,8
Útero	1
Mamas	0,4
Sangre	1,5
Líquido extravascular	1,5
Ganancia de grasa materna (como reserva de grasa)	3,2
Total	12,5

Vagina

La vagina es una vaina fibromuscular formada por tres capas: mucosa, muscular y adventicia.

La **vagina** es una estructura tubular fibromuscular de 8 a 9 cm de longitud conectada al útero proximalmente y al vestíbulo de los genitales externos distalmente. Consta de tres capas: **mucosa, muscular** y **adventicia.**

La luz de la vagina está revestida por un grueso **epitelio plano estratificado no queratinizado** (de 150-200 μm de espesor), aunque algunas de las células superficiales pueden contener algo de queratohialina (figs. 20.30 y 20.31). Las células de Langerhans del epitelio presentan los antígenos a los linfocitos T alojados en los ganglios linfáticos inguinales. Las células epiteliales son estimuladas por los estrógenos para sintetizar y almacenar grandes depósitos de **glucógeno,** que se libera a la luz cuando se desprenden las células epiteliales vaginales. La flora bacteriana natural de la vagina metaboliza el glucógeno, formando **ácido láctico,** que es responsable de su bajo pH, sobre todo en el punto medio del ciclo menstrual. El pH bajo también ayuda a limitar la invasión patógena.

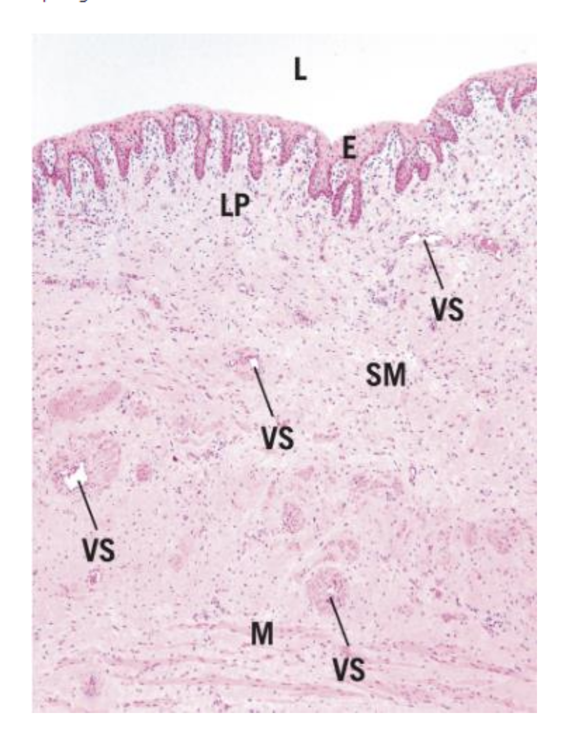


FIG. 20.30 La vagina, una estructura tubular fibromuscular, está compuesta de tres capas, la mucosa, la muscular y una adventicia. La luz (L) suele estar colapsada y está tapizada por un epitelio (E) escamoso estratificado. La lámina propia (LP) está compuesta de un tejido conjuntivo laxo fibroelástico con una gran vascularización (VS) en su región más profunda; algunos se refieren a ella como submucosa (SM). La región más profunda de la pared vaginal es la capa muscular (M), la cual posee fibras musculares lisas circulares internas y longitudinales externas escasamente diferenciadas. La adventicia más externa queda fuera de la visión de esta micrografía (×56).

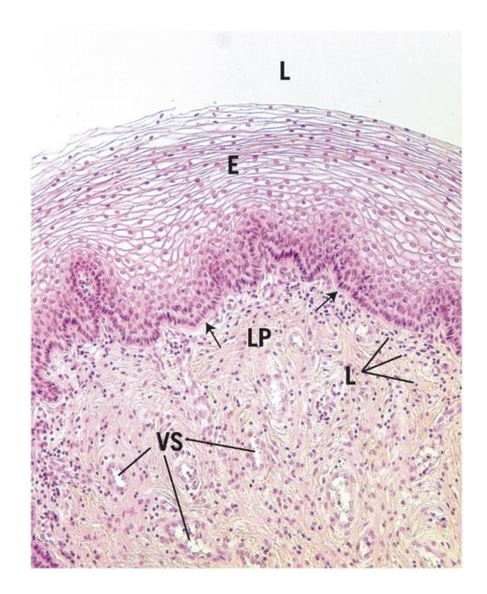


FIG. 20.31 Micrografía a bajo aumento de la vagina humana que muestra una luz (L) tapizada de un epitelio (E) escamoso estratificado no queratinizado grueso cuyas células más profundas tienen un aspecto más denso, mientras que las células epiteliales en sus regiones más superficiales están llenas de glucógeno. El epitelio está separado de la lámina propia (LP) por una membrana basal bien definida *(flechas)*. Obsérvese que la lámina propia está infiltrada de células linfoides y también la rica vascularización sanguínea (VS) de la lámina propia (×132).

La **lámina propia** de la vagina está formada por un tejido conjuntivo laxo fibroelástico que está muy vascularizado en sus regiones más profundas, y en ocasiones se conoce como submucosa. La lámina propia también contiene numerosos linfocitos y neutrófilos que alcanzan la luz pasando a través de los espacios extracelulares durante ciertos períodos del ciclo menstrual, donde participan en la respuesta inmunitaria. Aunque la vagina no contiene glándulas, hay un aumento del flujo vaginal durante la estimulación sexual, la excitación y el coito que sirve para lubricar su revestimiento. El flujo deriva del trasudado presente en la lámina propia combinado con las secreciones de las glándulas del cuello uterino.

La capa **muscular** de la vagina se compone de células musculares lisas dispuestas de manera que los haces principalmente longitudinales de la cara externa se entrecruzan con los haces dispuestos de forma más circular cerca de la luz. Un músculo esfínter, formado por fibras musculares esqueléticas, rodea la abertura externa de la vagina.

El tejido conjuntivo denso, fibroelástico, constituye la **adventicia** de la vagina, que la conecta a las estructuras circundantes. En la adventicia hay una rica vascularización con unos enormes plexos venosos y haces nerviosos derivados de los nervios esplácnicos pélvicos.

Correlaciones clínicas

Los tipos de **enfermedades de transmisión sexual (ETS)** más frecuentes son las infecciones por el VPH, clamidia, gonorrea, herpes, tricomoniasis y el virus de la inmunodeficiencia humana. Otra ETS que se ha reconocido desde principios de la década de 1980 es la infección por *Mycoplasma genitalium* (Mgen). Aunque es más frecuente que la gonorrea, ya que infecta hasta a un 3% de la población estadounidense, únicamente fue a partir del año 2015 cuando los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC) la reconocieron como una ETS que debía vigilarse. La preocupación es que las personas con Mgen con frecuencia están asintomáticas y, cuando manifiestan síntomas, son parecidos a los de la gonorrea y la clamidia, con dolor pélvico, exudado vaginal, dolor poscoital y a veces sangrado poscoital. Dado que los síntomas son similares y como no se ha prestado mucha atención al Mgen, los pacientes no se tratan con antibióticos activos frente a *M. genitalium*. Esto conduce a un empeoramiento de la infección y posiblemente a consecuencias graves, como infertilidad, enfermedad pélvica inflamatoria, inflamación uretral y otros problemas relacionados.

Genitales externos

Los genitales externos (vulva) se componen de los labios mayores, los labios menores, el vestíbulo y el clítoris.

Los **labios mayores** son dos pliegues de la piel dotados de gran cantidad de tejido adiposo y una capa fina de músculo liso. El homólogo de esta estructura en el hombre es el escroto, y la capa de músculo liso se corresponde con el músculo dartos. Los labios mayores están cubiertos de vello grueso en su superficie externa, pero están desprovistos de vello en su superficie interior lisa. Hay numerosas glándulas sudoríparas y sebáceas que se abren en ambas superficies.

Los **labios menores,** que se encuentran en posición medial y ligeramente por debajo de los labios mayores, son los homólogos de la superficie de la uretra del pene en el hombre. Son dos pliegues de piel más pequeños desprovistos de folículos pilosos y tejido adiposo. Su núcleo se compone de tejido conjuntivo esponjoso que contiene fibras elásticas dispuestas en redes. Contienen numerosas glándulas sebáceas y una gran cantidad de vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas.

La hendidura situada entre los labios menores derecho e izquierdo es el **vestíbulo,** un espacio que recibe secreciones de las **glándulas de Bartolino** (glándulas pares que secretan moco) y de muchas **glándulas vestibulares menores** pequeñas. En el vestíbulo también se encuentran los orificios de la uretra y la vagina. En las mujeres vírgenes, el orificio de la vagina se estrecha por un pliegue delgado de tejido fibrovascular cerrado por epitelio llamado ***himen.***

El **clítoris,** el homólogo femenino del pene, se encuentra entre los pliegues de los labios menores en la parte superior, donde los dos labios menores se unen para formar el prepucio sobre la parte superior del **glande del clítoris.** El clítoris está recubierto por un epitelio plano estratificado y se compone de dos **cuerpos eréctiles** que contienen numerosos vasos sanguíneos y nervios sensitivos, incluidos los corpúsculos de Meissner y de Pacini, que son sensibles durante la excitación sexual.

Glándulas mamarias

Las glándulas mamarias, glándulas sudoríparas modificadas, están constituidas por glándulas tubuloalveolares que constan de 15 a 20 lóbulos que irradian desde el pezón, y están separadas por tejido adiposo y tejido conjuntivo colagenoso.

Las **glándulas mamarias** son glándulas sudoríparas modificadas que secretan leche, un líquido que contiene proteínas, lípidos y lactosa, así como linfocitos y monocitos, anticuerpos, minerales y vitaminas liposolubles, para proporcionar la alimentación adecuada para el recién nacido.

Las glándulas mamarias se desarrollan de la misma manera y tienen la misma estructura en ambos sexos hasta la pubertad, cuando los cambios de las secreciones hormonales en las mujeres dan lugar a un mayor desarrollo y a cambios estructurales dentro de las glándulas. Las secreciones de **estradiol** y **progesterona** del ovario (así como de la placenta), de **prolactina** de las células acidófilas de la adenohipófisis y la somatomamotropina humana de la placenta inician el desarrollo de los **lobulillos** y los **conductillos terminales.** El desarrollo completo de la porción de conductos de la mama requiere **glucocorticoides** y la activación adicional por la **somatotropina** de la adenohipófisis.

A la vez que se producen estos procesos, el tejido conjuntivo y el tejido adiposo del estroma aumentan, por lo que la glándula crece. El pleno desarrollo se produce a alrededor de los 20 años, con cambios cíclicos menores durante cada período menstrual, mientras que los cambios más importantes se producen durante el embarazo y la lactancia. Después de los 40 años aproximadamente, las porciones secretoras y parte de los conductos y de los elementos de tejido conjuntivo de las mamas comienzan a atrofiarse, y este proceso continúa durante la menopausia.

Las glándulas de las mamas se clasifican en **glándulas tubuloacinares compuestas,** que constan de 15 a 20 lóbulos que irradian desde el pezón y están separados unos de otros por tejido adiposo y tejido conjuntivo colagenoso. Cada lóbulo drena por su propio **conducto lactífero** (galactóforo), que llega directamente al **pezón,** donde se abre en la superficie. Antes de llegar al pezón, cada uno de los conductos se dilata para formar un **seno lactífero** para almacenar la leche y luego se estrecha antes de pasar a través del pezón (fig. 20.32).

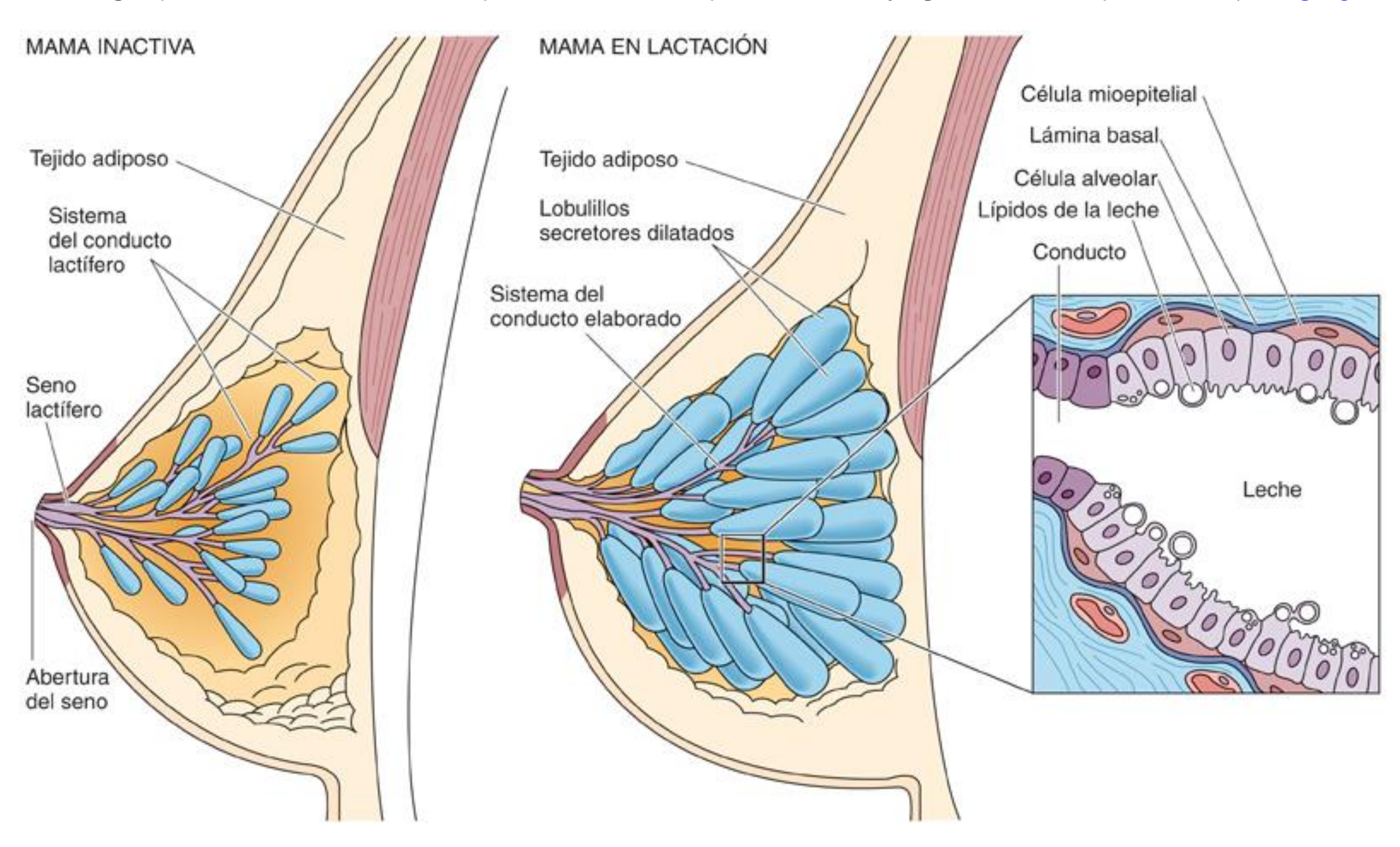


FIG. 20.32 Diagrama comparativo de las diferencias glandulares entre una mama en reposo y otra en lactación. Obsérvese la sección longitudinal de una glándula y del conducto de la glándula mamaria activa.

Glándulas mamarias en reposo

Los acinos no están desarrollados en la glándula mamaria en reposo.

Las glándulas mamarias **en reposo** (**no secretoras** o **no lactantes**) de las mujeres no embarazadas tienen la misma estructura básica que las glándulas mamarias en período de lactancia (activas), excepto en que son más pequeñas y no tienen acinos desarrollados (fig. 20.33); el desarrollo de los acinos ocurre solo durante el embarazo. Cerca de la abertura en el pezón, los conductos lactíferos están revestidos por un epitelio plano estratificado (queratinizado). El seno lactífero y el conducto lactífero que lleva hasta él están revestidos por epitelio cúbico estratificado, mientras que los conductos más pequeños que llegan al conducto lactífero están revestidos por un epitelio cilíndrico simple. Las células mioepiteliales estrelladas situadas entre el epitelio y la lámina basal también envuelven los acinos en desarrollo y se vuelven funcionales durante el embarazo.

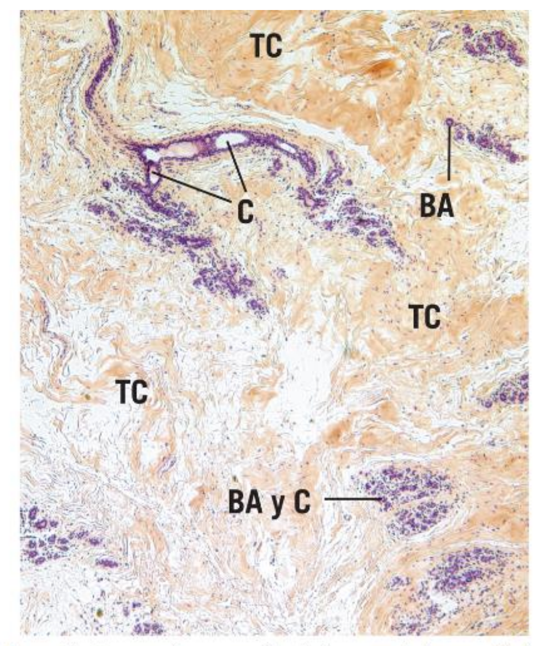


FIG. 20.33 Micrografía a muy bajo aumento de una glándula mamaria en reposo (inactiva) que muestra los pequeños brotes alveolares (BA) y los conductos (C) rodeados de un tejido conjuntivo (TC) colagenoso denso (×56).

Glándulas mamarias en período de lactancia (activas)

Durante el embarazo, las porciones terminales de los conductos se ramifican y crecen, y se desarrollan unidades secretoras conocidas como acinos.

Las **glándulas mamarias** se activan por la oleada de **estrógenos** y **progesterona** (así como de somatomamotropina humana de la placenta) que aumenta durante el embarazo para convertirse en glándulas en lactancia que proporcionan leche para el recién nacido. En este momento, las partes terminales de los conductos se ramifican y crecen, y los acinos se desarrollan y maduran (figs. 20.34 a 20.36). Cuando el embarazo progresa, las mamas se agrandan como resultado de la hipertrofia del parénquima glandular y se llenan de **calostro,** un líquido rico en proteínas, en preparación para el recién nacido. Unos días después del parto, cuando las secreciones de estrógenos y progesterona han disminuido, la **prolactina** secretada por las células acidófilas de la adenohipófisis activa la secreción de leche, que sustituye al calostro.

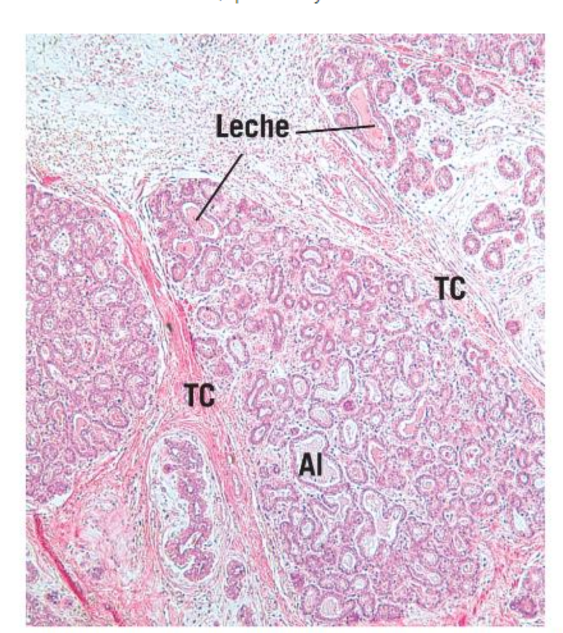


FIG. 20.34 Micrografía a muy bajo aumento de una glándula mamaria en lactancia que muestra lobulillos de alveolos (Al) donde algunos de los alveolos contienen leche. Obsérvese que los lobulillos están separados por elementos de tejido conjuntivo (TC) colagenoso compactados (×56).

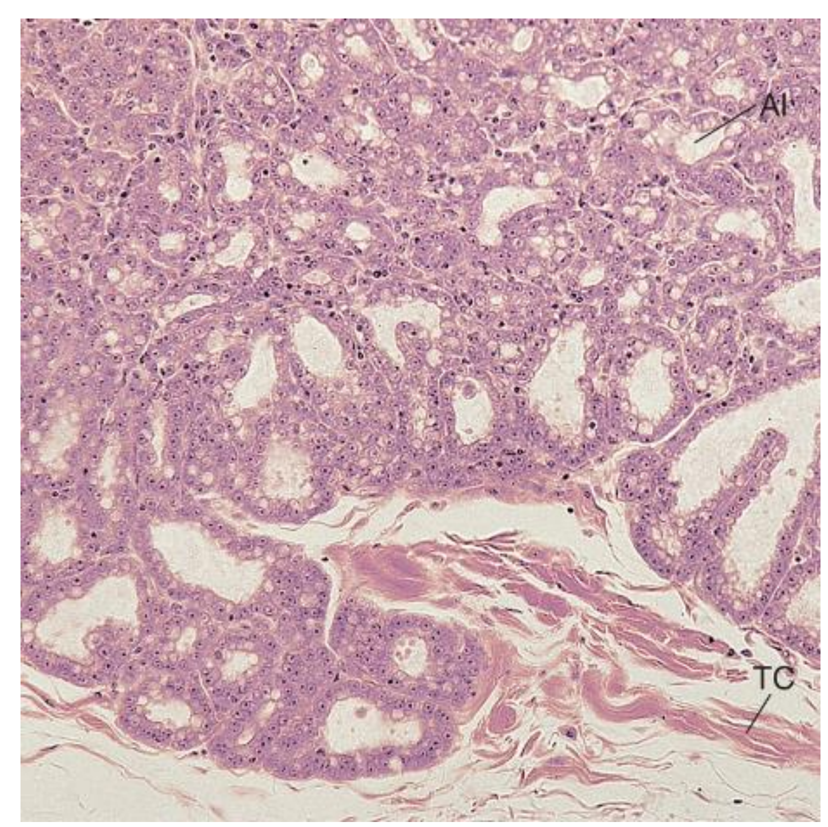


FIG. 20.35 Micrografía óptica de una glándula mamaria humana en lactancia. Obsérvese la abundancia de alveolos (Al) y también que varias regiones de la glándula están en fases diferentes del proceso de secreción. *TC,* tejido conjuntivo (×132).

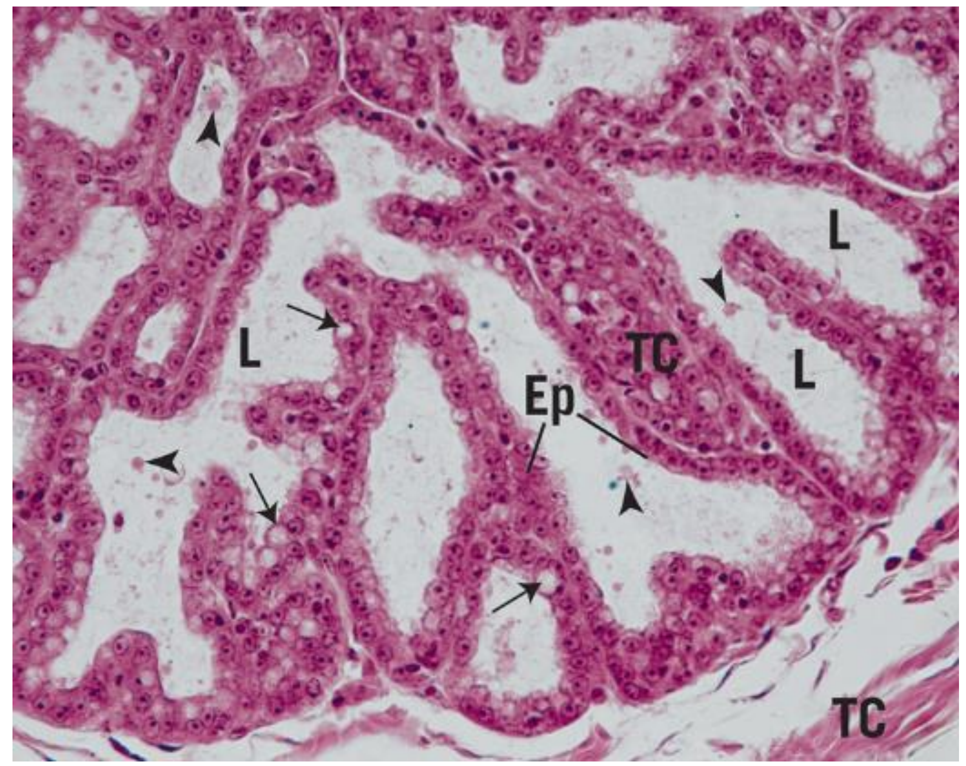


FIG. 20.36 Micrografía a aumento medio de una parte de un lobulillo de una glándula mamaria en lactancia que muestra las unidades tubuloacinares ramificadas. Obsérvese que sus luces (L) contienen restos de leche *(puntas de flecha)* y que las células epiteliales (Ep) cúbicas tienen gotas grandes de lípidos lácteos *(flechas)* y lactosa en la región apical de las células listos para liberarse, probablemente mediante secreción apocrina, hacia la luz. *TC,* tejido conjuntivo (×270).

Los **alveolos** de las glándulas mamarias en lactancia (activas) están formados por células cúbicas parcialmente rodeadas por una malla de células mioepiteliales. Estas células secretoras poseen abundantes mitocondrias y RER, varios complejos de Golgi, muchas gotas lipídicas y numerosas vesículas que contienen caseínas (proteínas de la leche) y lactosa (fig. 20.37). Sin embargo, no todas las regiones del alveolo están en la misma fase de producción, y diferentes alveolos muestran diversos grados de preparación para la síntesis de los componentes de la leche (v. fig. 20.35).

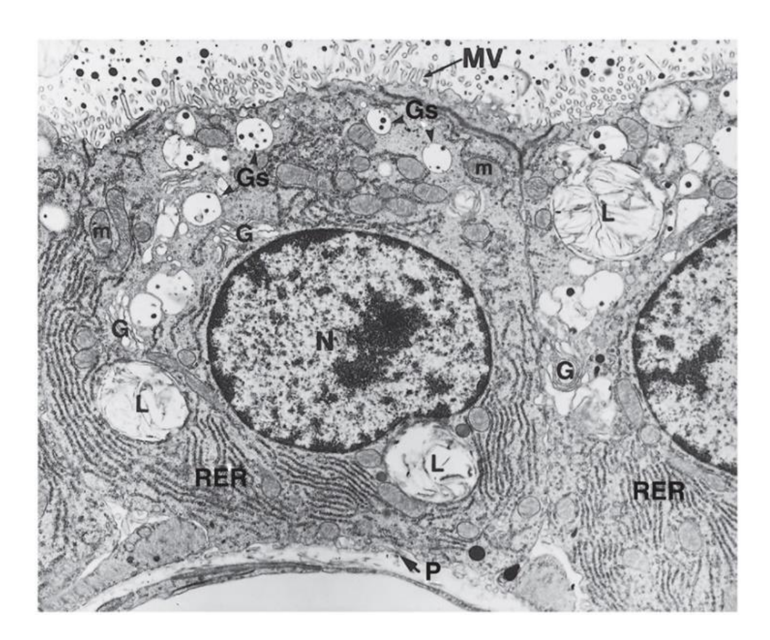


FIG. 20.37 Micrografía electrónica de una célula acinar de la glándula mamaria en lactancia de una rata. Obsérvense las grandes gotas de lípidos (L), el retículo endoplasmático rugoso (RER) abundante y el aparato de Golgi (G). *Gs*, gránulos de secreción; *m*, mitocondria; *MV*, microvellosidades; *N*, núcleo; *P*, pliegues de la membrana plasmática basal (×9.000). (Tomado de Clermont Y, Xia I, Rambourg A, et al. Structure of the Golgi apparatus in stimulated and nonstimulated acinar cells of mammary glands of the rat. *Anat Rec.* 1993;237:308-317. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Las secreciones de las células alveolares son de dos tipos: lípidos y proteínas.

Los **lípidos** se almacenan en forma de gotitas dentro del citoplasma. Se liberan de las células secretoras, muy posiblemente por secreción **apocrina,** que consiste en que las pequeñas gotitas se unen para formar gotas cada vez mayores que se desplazan a la periferia de la célula. Una vez allí, se proyectan como vesículas citoplásmicas hacia la luz; finalmente, estas vesículas que contienen gotas de lípidos se desprenden y se convierten en parte del producto de secreción. En ese momento, cada vesícula consiste en una gota de lípidos central rodeada por un borde muy estrecho de citoplasma rodeado por un plasmalema.

Las **proteínas** que se sintetizan dentro de estas células secretoras se liberan de las células mediante secreción **merocrina** (exocitosis), de la misma forma que se esperaría en otras células que sintetizan y liberan proteínas en el espacio extracelular.

Aréola y pezón

La piel circular y muy pigmentada del centro de la mama es la **aréola.** Contiene glándulas sudoríparas y sebáceas en su margen, así como las **glándulas areolares (de Montgomery)** que se asemejan tanto a glándulas sudoríparas como mamarias. En el centro de la aréola está el **pezón,** una protuberancia cubierta por epitelio plano estratificado queratinizado que contiene las aberturas terminales de los conductos lactíferos (fig. 20.38). En las personas de piel clara, el pezón es de color rosado, debido al color de la sangre por la rica irrigación vascular de las largas papilas dérmicas que se extienden cerca de su superficie. Durante el embarazo, el color se vuelve más oscuro, porque aumenta la pigmentación de la aréola y el pezón.

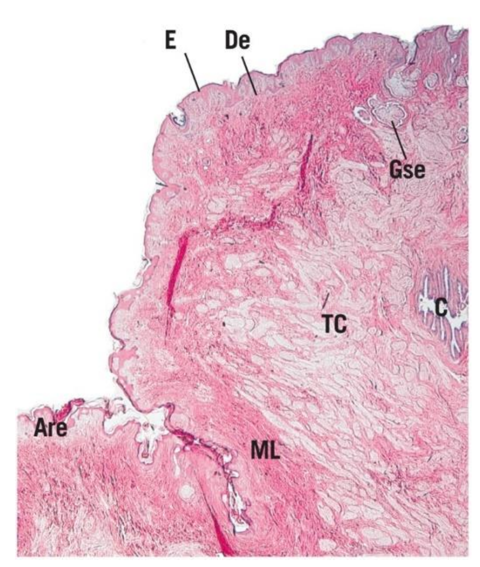


FIG. 20.38 Micrografía óptica de un pezón humano que muestra una parte pequeña de la aréola (Are). Se aprecia un conducto lactífero (C) en su trayectoria hacia la superficie. Obsérvese que el pezón está cubierto de piel, con una epidermis (E) fina y una dermis (De) más gruesa que alberga glándulas sebáceas (Gse). En la parte central de tejido conjuntivo (TC) colagenoso denso se entrelazan fibras elásticas y haces de músculo liso (ML) (×14).

El núcleo del pezón está formado por tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular con abundantes fibras elásticas conectadas a la piel circundante y entrelazadas dentro del tejido conjuntivo, y una gran cantidad de células musculares lisas. La piel del pezón se arruga debido a las fibras elásticas. Las fibras musculares lisas abundantes están organizadas de dos formas: circularmente alrededor del pezón e irradiando longitudinalmente a lo largo del eje largo del pezón. La contracción de estas fibras es responsable de la erección del pezón.

La mayoría de las glándulas sebáceas situadas alrededor de los conductos lactíferos se abren en la superficie o a los lados del pezón, aunque algunas se abren en los conductos lactíferos justo antes de que se abran en la superficie.

Secreciones de la glándula mamaria

La prolactina es responsable de la producción de leche por las glándulas mamarias, y la oxitocina es responsable del reflejo de eyección de la leche.

Aunque las glándulas mamarias de la mujer embarazada están preparadas para secretar leche antes del parto, ciertas hormonas impiden que esto ocurra. Sin embargo, cuando la placenta se desprende después del parto, la **prolactina** de la adenohipófisis estimula la producción de leche, que alcanza su plena capacidad en unos pocos días. Antes de eso, durante los primeros 2 o 3 días después del nacimiento, se secreta un líquido espeso rico en proteínas llamado ***calostro.*** Esta secreción rica en proteínas, vitamina A, sodio y cloruro también contiene linfocitos y monocitos, minerales, lactoalbúmina y anticuerpos (inmunoglobulina A) para nutrir y proteger al recién nacido.

La **leche,** que generalmente se produce el cuarto día después del parto, es un líquido que contiene minerales, electrólitos, hidratos de carbono (entre ellos, lactosa), inmunoglobulinas (principalmente inmunoglobulina A), proteínas (entre ellas, caseínas) y lípidos. La producción de leche es el resultado de los estímulos visuales, táctiles, del manejo del recién nacido y la anticipación de los cuidados del bebé, que producen un aumento de la liberación de **prolactina.** Una vez iniciada, la producción de leche es continua y esta se almacena en el sistema de conductos.

A la vez que se produce prolactina, la neurohipófisis libera **oxitocina.** Esta inicia el **reflejo de eyección de la leche,** que estimula las contracciones de las células mioepiteliales que rodean los alveolos y los conductos para que se expulse la leche.

Correlaciones clínicas

1. Las madres que no pueden **amamantar** a sus lactantes en un horario regular suelen experimentar problemas con la lactancia. Esto puede motivar la decisión de interrumpir la lactancia por completo, con el resultado de que el lactante queda privado de la inmunidad pasiva que confiere la ingestión de anticuerpos de la madre.
2. El **cáncer de mama,** solo superado por el cáncer de pulmón como una de las principales causas de mortalidad relacionadas con el cáncer en las mujeres, puede ser de dos tipos diferentes: **carcinoma ductal** de las células de los conductos y **carcinoma lobulillar** de los conductillos terminales. Hay que detectarlo pronto, ya que en caso contrario el pronóstico es malo, debido a que el carcinoma puede **producir metástasis** en los ganglios linfáticos axilares y de allí en los pulmones, el hueso y el cerebro. Según la recomendación de los profesionales médicos, la detección temprana a través del autoexamen y la mamografía ha ayudado a reducir la mortalidad. En el año 2005 se diagnosticó cáncer de mama a aproximadamente 270.000 mujeres y 1.700 hombres en EE. UU., y alrededor de 40.000 mujeres y 500 hombres murieron por esta causa. Existe una relación inversa entre la edad de la mujer y el riesgo de presentar la enfermedad: en 2005, 1 de cada 2.200 mujeres menores de 30 años desarrolló cáncer de mama, mientras que 1 de cada 54 y 1 de cada 23 mujeres menores de 50 y 60 años, respectivamente, desarrollaron esta enfermedad. Aunque es más probable que el cáncer de mama se produzca a una edad avanzada, tiende a ser más agresivo en las mujeres más jóvenes. Las mujeres jóvenes con antecedentes familiares de cáncer de mama deben hacerse un análisis genético para detectar la presencia de mutaciones o deficiencias en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (en los cromosomas 17 y 11, respectivamente). Si alguno de estos genes ha mutado, la paciente debe buscar asesoramiento genético y realizarse pruebas de detección sistemática periódicas por si hay evidencias de tumores. Si en la mamografía se sospecha que existen calcificaciones focales, premalignas o malignas, deben realizarse biopsias con aguja para confirmar la existencia de la lesión.
3. La Food and Drug Administration modificó en el año 2017 su consejo inicial relativo al **linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes de mama** *(***BIA-ALCL,** *breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma),* un cáncer del sistema linfático. Parece que las mujeres con implantes de mama tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer un **linfoma anaplásico de células grandes** *(***ALCL,** *anaplastic large cell lymphoma)* que aquellas sin implantes. Aunque la incidencia de ALCL es aproximadamente de 2 por cada millón de mujeres, es algo mayor en aquellas con implantes texturados en lugar de implantes lisos. De hecho, de los 231 casos de BIA-ALCL en los que se mencionaba una relación con implantes, 28 tenían implantes lisos y 203 implantes texturados. Las mujeres diagnosticadas de BIA-ALCL desarrollaron el cuadro varios años después de haberles colocado el implante.

Células madre

Existen células especiales, conocidas como **células madre,** que poseen la capacidad de dividirse y formar células hijas que son idénticas a sí mismas **(división simétrica)** y de formar células hijas que se diferencian en células somáticas con características específicas (división asimétrica). Hay dos tipos básicos de células madre: las que solo están presentes en el embrión al principio, específicamente las células de la **mórula** y la **masa celular interna (embrioblasto)** del blastocisto, conocidas como **células madre embrionarias** (**ESC,** *embryonic stem cells*), y las que permanecen en la mayoría de los tejidos adultos, conocidas como **células madre adultas (ASC,** *adult stem cells*). Estas dos categorías son diferentes, porque las ESC son **pluripotenciales,** es decir, pueden diferenciarse en cualquier célula de las tres capas germinales (ectodermo, mesodermo y endodermo), mientras que las ASC tienen una capacidad de diferenciación limitada. En la mayoría de los capítulos de este libro se han analizado ejemplos de células madre adultas, como las células del estrato basal de la epidermis, las células regenerativas de la mucosa del tubo digestivo, las células osteoprogenitoras del hueso y las células madre hematopoyéticas de la médula ósea, entre otras.

Por tanto, pueden extraerse células madre embrionarias a partir de los blastocistos tras la fecundación *in vitro,* y, si se cultivan adecuadamente, estas células pueden dividirse simétricamente un número incalculable de veces sin perder su estado indiferenciado y sin experimentar senescencia, como ocurre con otros tipos de células cultivadas, que con el tiempo mueren. Esta capacidad se atribuye a la alta concentración de la enzima **telomerasa** en estas células, que las protege de la pérdida de su capacidad para dividirse. Cuando reciben las señales adecuadas, estas células pueden dividirse de forma asimétrica y formar cualquier derivado celular determinado de cualquiera de las tres capas germinales. Estas ESC pueden utilizarse en el **tratamiento con células madre** para sustituir las células defectuosas del adulto; por ejemplo, pueden ser inducidas a formar células β de los islotes de Langerhans, que pueden producir insulina en individuos con diabetes tipo 1. Sin embargo, las consideraciones éticas impiden su uso en los seres humanos.

Las células madre adultas actúan sustituyendo tejidos lesionados (como los pericitos de los vasos sanguíneos) y también reponiendo las células muertas, como las de la sangre. En la primera década del siglo XXI se informó de un logro importante: las células somáticas adultas completamente diferenciadas pueden ser reprogramadas para convertirse en células pluripotenciales, que se llamaron **células madre pluripotenciales inducidas** (**iPSC,** *induced pluripotent stem cells*). Estas células se comportan como si fueran células madre embrionarias, es decir, morfológicamente son idénticas a las ESC, poseen las mismas concentraciones elevadas de telomerasa, muestran los mismos marcadores de superficie que las ESC y tienen la capacidad de ser inducidas para diferenciarse en células de cualquiera de las tres capas germinales. La ventaja principal es que las células somáticas pueden extraerse del propio paciente y reprogramarse para que se conviertan en iPSC, y el sistema inmunitario del paciente no desarrolla una respuesta inmunitaria contra ellas. Lamentablemente, en la actualidad es difícil controlar las iPSC, porque solo algunas de las células reprogramadas forman las células diferenciadas requeridas, y otras pueden formar teratomas y otros tumores.

Se espera que estos problemas puedan solucionarse a través de la investigación continua con células madre.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 20.39 a 20.42.

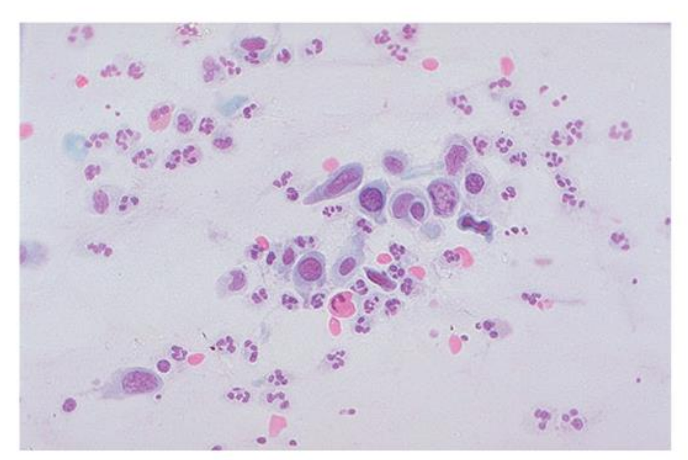


FIG. 20.39 Micrografía de un carcinoma plano (escamoso) cervical presente en una prueba de Papanicolaou. Obsérvese la presencia de células grandes, pleomorfas, en el centro del campo. El gran número de células inflamatorias y eritrocitos indica una lesión agresiva, ulcerosa e invasiva. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Atlas of Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:324.)

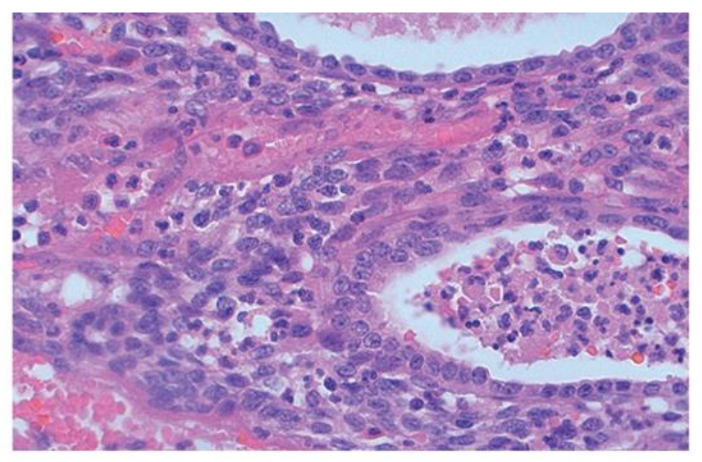


FIG. 20.40 Micrografía del útero de una paciente con endometriosis aguda. Este trastorno se manifiesta por la presencia de neutrófilos dispersos por todo el estroma y las glándulas del endometrio. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Atlas of Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:333.)

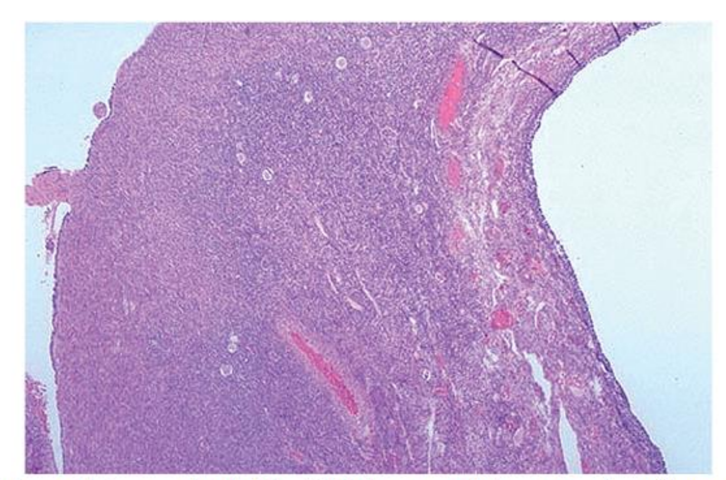


FIG. 20.41 Micrografía del ovario de una paciente con ovario poliquístico. Este trastorno se caracteriza por una corteza ovárica muy gruesa *(lado izquierdo del campo)* y por la presencia de numerosos quistes foliculares (uno de los cuales se muestra en el *lado derecho del campo*). (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Atlas of Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:341.)

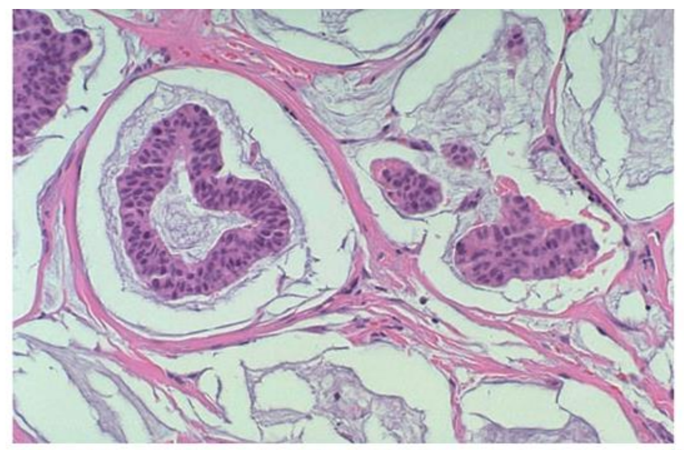


FIG. 20.42 Micrografía de la mama de una paciente con carcinoma mucinoso de mama (también conocido como *carcinoma coloide de mama*). Este trastorno es una forma de carcinoma ductal, un cáncer de mama invasivo, en el que las células malignas están rodeadas por una gran cantidad de mucina que ellas mismas fabrican. Este tipo de tumor suele asociarse a mutaciones en el gen *BRCA*. (Reproducido con autorización de Klatt EC. *Robbins and Cotran: Atlas of Pathology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2010:377.)



Instrucciones del laboratorio de histología: aparato reproductor femenino

Ovario

Folículo primordial

La corteza del ovario aloja una plétora de folículos ováricos en diferentes fases del desarrollo. Los más numerosos son los folículos primordiales, que constan de una sola capa de células foliculares planas que rodean un ovocito primario. En esta micrografía se distinguen bien el epitelio germinal cúbico simple y el estroma ovárico sumamente celular (v. fig. 20.3, P, EG, Es).

Folículo primario

A medida que los folículos primordiales empiezan el proceso de maduración para convertirse en folículos primarios unilaminares, las células foliculares se diferencian en una única capa de células cúbicas que rodean el ovocito primario, cuyo núcleo, grande y de aspecto vesicular aloja un nucléolo único y grande. Conforme va desarrollándose el folículo primario unilaminar, sus células foliculares sufren mitosis para formar dos o más capas de células foliculares alrededor del ovocito primario, diferenciándose en folículos primarios multilaminares. El estroma ovárico es un tejido conjuntivo sumamente celular con una vascularización bien desarrollada. Obsérvese el folículo primordial con sus células foliculares planas rodeando el ovocito primario (v. fig. 20.5, CFc, N, n, Es, VS, CFp).

Folículo secundario

Los folículos antrales secundarios se parecen a los folículos primarios multilaminares en que tienen varias capas de células foliculares (células de la granulosa) rodeando el ovocito primario, salvo que hay acumulaciones de líquidos foliculares en los espacios extracelulares de las células de la granulosa. Obsérvese que las células de la granulosa están rodeadas por la teca interna (v. fig. 20.6, G, LF, T). A mayor aumento, las células foliculares se ven claramente cúbicas y el líquido folicular ocupa varios espacios extracelulares, posiblemente conectados. Véase que las células de la granulosa están separadas de la teca interna por una membrana basal bien definida. Obsérvese que la teca interna es más celular que la teca externa (v. fig. 20.7, CG, LF, TI, *flecha,* TE).

Folículo de De Graaf (maduro)

Los folículos de De Graaf (maduros) son estructuras muy grandes que sobresalen de los ovarios y pueden ser incluso tan grandes como el propio ovario. Este folículo maduro está aún en proceso de desarrollo, aunque el líquido folicular está acumulado en una sola cámara, conocida como antro, que está rodeado de células foliculares de la granulosa parietal (membrana granulosa) de varias capas de grosor. El cúmulo oóforo está compuesto de células de la granulosa del cúmulo, cuya capa más interna, la corona radiada, contacta con la zona pelúcida, la cual rodea el ovocito primario. La teca interna está separada de la granulosa por una membrana basal bien desarrollada. La teca externa rodea la teca interna y su cara periférica se fusiona con el estroma de la corteza ovárica. La cápsula del ovario, la túnica albugínea, está cubierta de un epitelio cúbico simple (a veces escamoso simple), conocido como epitelio germinal, una región del peritoneo (v. fig. 20.8, LF, CGM, CO, ZP, OP, TI, *flecha,* TE, Es, TA, *punta de flecha*). Un mayor aumento de la región del cúmulo oóforo muestra la teca externa y la teca interna, así como la membrana basal que separa la teca interna de la granulosa. El líquido folicular rodea el cúmulo oóforo, el cual aloja el ovocito primario, que está rodeado de la zona pelúcida. Obsérvese que los filopodios de las células de la corona radiada penetran en la zona pelúcida para contactar con la membrana celular del ovocito primario (v. fig. 20.9, TE, TI, *flecha,* MG, LF, OP, CR, ZP).

Cuerpo lúteo

El resto del folículo dominante que queda tras la ovulación se reorganiza y forma el cuerpo hemorrágico, el cual se transforma en el cuerpo lúteo, una glándula endocrina transitoria muy vascularizada, compuesta básicamente de dos tipos de células: las derivadas de las células de la granulosa del folículo dominante, grandes, de tinción clara y aspecto vesicular, conocidas como células luteínicas de la granulosa, y las derivadas de la teca interna, más pequeñas, llamadas células luteínicas de la teca (v. fig. 20.11, G, T). A mayor aumento se evidencia mejor la morfología de las células luteínicas de la granulosa y las células luteínicas de la teca (v. fig. 20.12, LG, LT).

Cuerpo albicans

Conforme el cuerpo lúteo completa su función, sufre la invasión de fibroblastos, linfocitos T y macrófagos, así como luteólisis. Los fibroblastos fabrican fibras de colágeno; a medida que el cuerpo lúteo se fibrosa, se convierte en lo que se conoce como cuerpo *albicans,* el cual está rodeado de estroma ovárico. La diferencia entre el estroma, muy celular, y el tejido conjuntivo del cuerpo *albicans* es evidente (v. fig. 20.14, Es, TF).

Oviducto

El oviducto (trompa de Falopio) actúa como un conducto para que los espermatozoides alcancen el ovocito secundario y para el transporte del huevo fecundado al útero. Para poder completar estas funciones, el oviducto posee una muscular gruesa compuesta de una capa muscular lisa circular interna y longitudinal externa. La capa de músculo liso externa está recubierta de tejido conjuntivo subseroso y un epitelio escamoso simple, la serosa. La luz del oviducto está tapizada de una mucosa muy plegada que, por la complejidad de los pliegues longitudinales, reduce el tamaño de la luz. La mucosa consta de una lámina propia ricamente vascularizada y de un epitelio compuesto de dos tipos de células: 1) células intercalares, sin cilios, que fabrican una sustancia rica en nutrientes que proporciona nutrición para los espermatozoides y para el óvulo fecundado, y 2) células ciliadas, cuyos cilios ayudan a movilizar el óvulo fecundado y al movimiento de los espermatozoides para llegar al ovocito secundario (v. fig. 20.15, I, E, M). Un mayor aumento de la mucosa y de la capa de músculo liso circular interna muestra la naturaleza plegada de la mucosa. Obsérvese que la luz está tapizada de un epitelio cilíndrico simple por debajo del cual está la lámina propia (v. fig. 20.16, CI, E, LP). A gran aumento se distinguen claramente los dos tipos de células que constituyen el epitelio cilíndrico simple del oviducto. Obsérvese la presencia de los cilios de las células ciliadas más anchas y el abultamiento apical del citoplasma de las células intercalares estrechas. Se pueden ver los capilares en la lámina propia rica en células (v. fig. 20.17, *flechas*, CC, *punta de flecha*, CI, Ca, LP).

Fases del endometrio uterino

Fase menstrual (día 1 a días 3 o 4)

La fase menstrual del endometrio uterino dura 3-4 días. El revestimiento epitelial cilíndrico simple se desorganiza y el tejido necrótico subyacente alberga leucocitos libres, cuyos núcleos son claramente evidentes. Durante el primer día, más o menos, de la fase menstrual, muchas de las glándulas uterinas y de las arterias helicoidales parecen estar sanas (v. fig. 20.21, *flecha*, **TN, N, Gl, AH).**

Fase proliferativa (folicular) (día 4 o 5 a día 14)

La fase menstrual va seguida de la fase proliferativa (folicular) cuando el endometrio empieza los procesos de cicatrización y restauración. El revestimiento epitelial cilíndrico simple de la luz se restablece y las glándulas uterinas empiezan a formarse, pero aún sin fabricar secreciones. El estroma de la capa funcional parece estar sano, con una práctica ausencia de los leucocitos invasores observados en la fase menstrual. Las arterias helicoidales también están atravesando la capa funcional (v. fig. 20.22, E, L, Gl Es, AH).

Fase secretora (lútea) (día 15 a 28)

La fase secretora precoz (lútea) del endometrio muestra glándulas que están empezando a enrollarse y cuyas luces están revestidas de un epitelio cilíndrico que está empezando a fabricar el producto secretor que nutrirá al embrión en desarrollo antes de que se forme la placenta. El estroma se condensa aún más y disminuye su volumen (v. fig. 20.23, L, E, Es). La fase lútea precoz muestra glándulas endometriales que están más ramificadas y cuyas luces están llenas de material de secreción. El revestimiento epitelial de las glándulas presenta un aspecto en dientes de sierra, ya que algunas de las células cilíndricas de este epitelio cilíndrico simple son más altas y abultadas que sus células vecinas. El estroma está incluso más comprimido que en la fase lútea precoz (v. fig. 20.24, L, *flechas*, Es).

Placenta

La imagen de la placenta a bajo aumento muestra las células deciduales de la decidua basal, así como las vellosidades coriónicas de anclaje que están unidas a la decidua basal. Las vellosidades terminales ciegas están bañadas de sangre materna que llena los espacios intervellosos (v. fig. 20.28, CD, DB, VA, VT, EI). A aumento medio la placenta muestra los vasos sanguíneos fetales rodeados por el mesodermo de las vellosidades terminales, cortadas transversalmente y de modo oblicuo, bañadas en la sangre materna localizada en los espacios intervellosos. Obsérvese que las vellosidades terminales están cubiertas por sincitiotrofoblastos, cuyos núcleos forman a menudo conglomerados, conocidos como nudos sincitiales (v. fig. 20.29, VS, Me, VT, EI, ST, NS).

Vagina

La vagina es una vaina fibromuscular cuya luz está tapizada por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. La lámina propia es un tipo laxo de tejido conjuntivo fibroelástico cuya región más profunda está ricamente vascularizada y en ocasiones recibe el nombre de submucosa. La región más profunda de la pared vaginal es la capa muscular, con fibras musculares lisas circulares internas y longitudinales externas escasamente diferenciadas. La capa más externa de la pared de la vagina está compuesta de tejido conjuntivo fibroelástico, conocido como adventicia, que ayuda a la vagina a adherirse a las estructuras circundantes (v. fig. 20.30, L, E, LP, VS, SM, M). Las capas más profundas del epitelio escamoso estratificado no queratinizado tapizan la luz de la vagina y están compuestas de células con un aspecto más denso, mientras que las capas más superficiales están llenas de glucógeno y, consecuentemente, son más grandes y de una tinción más clara. Una membrana basal bien definida separa el epitelio de la lámina propia vascular, la cual se infiltra a menudo por células linfoides (v. fig. 20.31. E, L, *flechas*, VS, LP).

Glándula mamaria

Se dice que la glándula mamaria está en reposo (inactiva) cuando no produce leche. Cuando produce leche activamente para nutrir al recién nacido se dice que está en fase de lactancia (activa).

Glándula mamaria en reposo (inactiva)

La glándula mamaria en reposo (inactiva) muestra numerosos conductos y brotes alveolares rodeados de tejido conjuntivo colagenoso denso e irregular, así como lobulillos de tejido adiposo (v. fig. 20.33, C, BA, TC).

Glándula mamaria en lactancia (activa)

La glándula mamaria en lactancia (activa) posee lobulillos de alveolos, muchas de cuyas luces contienen leche. Los lobulillos están separados entre sí por elementos de tejido conjuntivo colagenoso densamente compactados (v. fig. 20.34, Al, Leche, TC). A mayor aumento se aprecia que los alveolos están ramificados y se observan elementos de tejido conjuntivo separando los lobulillos de los alveolos entre sí (fig. 20.35, Al, TC). A aumento medio, la ramificación de los alveolos es claramente evidente y sus luces muestran la presencia de restos de leche. Obsérvese que las células epiteliales glandulares de los alveolos tienen gotas grandes de lípidos lácteos en sus regiones apicales que se liberarán mediante una secreción apocrina (v. fig. 20.36, L, *puntas de flecha*, Ep, *flechas*).

Pezón

El pezón es una protuberancia recubierta de piel en la zona media de la aréola que contiene los orificios terminales de los conductos lactíferos. La epidermis delgada del pezón recubre la dermis, igualmente fina, que alberga numerosas glándulas sebáceas. La parte central del pezón está compuesta de tejido conjuntivo fibroelástico denso e irregular entremezclado con haces de fibras musculares lisas que condicionan que el pezón sufra erección durante la estimulación sexual y al exponerse a temperaturas frías (v. fig. 20.38, Are, C, E, De, GSe, TC, ML).

Preguntas de revisión

1. ¿En cuál de las fases siguientes de la meiosis está el ovocito primario?

   a. profase I
   b. profase II
   c. metafase I
   d. metafase II
   e. anafase I

2. El oviducto tiene:

   a. epitelio escamoso simple que lo reviste
   b. epitelio cúbico simple que lo reviste
   c. epitelio cúbico estratificado que lo reviste
   d. células intercalares
   e. células caliciformes

3. ¿Cuál de las siguientes hormonas mantiene al cuerpo lúteo del embarazo durante varios meses?

   a. FSH (foliculina)
   b. LH (hormona luteinizante)
   c. GnRH (hormona liberadora de gonadotropina)
   d. hCG (gonadotropina coriónica humana)
   e. hormona antimülleriana

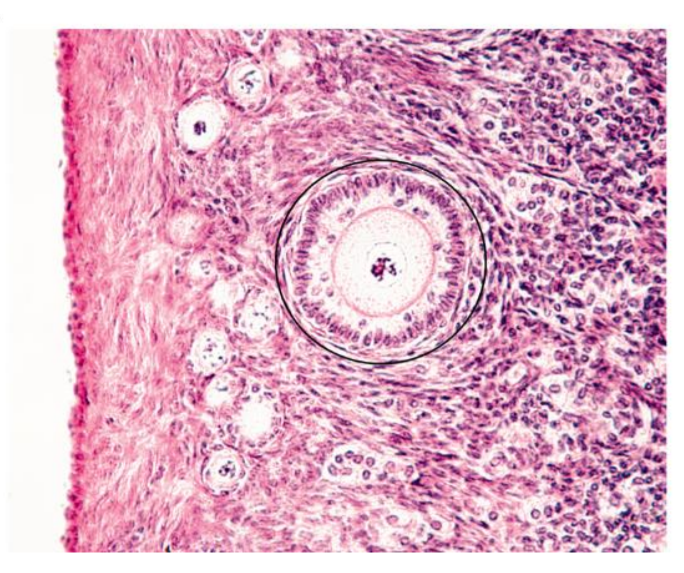
4. ¿Cuál de las hormonas siguientes inicia el proceso de la ovulación?

   a. foliculina
   b. gonadotropina coriónica humana
   c. hormona luteinizante
   d. oxitocina
   e. inhibina

5. ¿Cuál de las células siguientes posee prolongaciones que contactan con la membrana celular del ovocito primario?

   a. teca externa
   b. corona radiada
   c. granulosa luteínica
   d. teca interna
   e. teca luteínica

6.



La estructura de dentro del círculo es un:

a. folículo primordial

b. folículo primario unilaminar

c. folículos primario multilaminar

d. folículo secundario

e. folículo maduro

7. El revestimiento epitelial del útero es:

a. escamoso simple

b. cúbico simple

c. cilíndrico simple

d. escamoso estratificado

e. cúbico estratificado

8. ¿En cuál de las fases siguientes de la profase I de la meiosis permanece el ovocito primario?

a. leptoteno

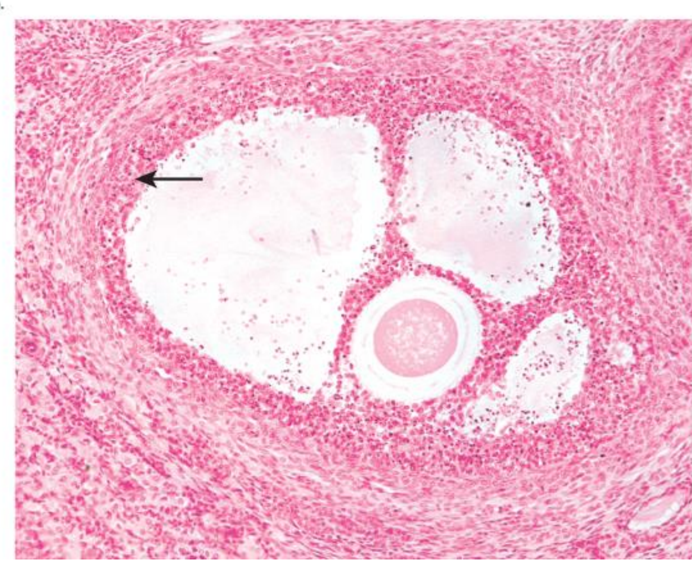
b. cigoteno

c. paquiteno

d. diploteno

e. diacinesis

9. 



De las siguientes opciones, ¿cuál está presente en las células señaladas por la flecha?

a. receptores para factor de crecimiento insulínico

b. receptores el ligando kit

c. aromatasa

d. lipasa

e. hialuronidasa

10.



¿Qué representa esta micrografía?

a. capa basal de la fase proliferativa (folicular)

b. capa funcional de la fase proliferativa (folicular)

c. capa basal de la fase secretora (lútea)

d. capa funcional de la fase secretora (lútea)

e. capa funcional de la fase menstrual

Respuestas

1. A. El ovocito primario está en la profase I de la meiosis hasta que el ovocito es inducido por la aparición de luteína para completar la meiosis I y formar el primer cuerpo polar y el ovocito secundario. La ovulación es la expulsión del ovocito secundario desde el ovario.
2. D. El oviducto está tapizado por un epitelio ciliado cilíndrico simple de células ciliadas que mueven al óvulo fecundado hacia el útero y por células intercalares que fabrican y liberan un líquido nutriente rico en fructosa que no solo mantiene al embrión los primeros días de desarrollo, sino que además los transporta a la cavidad uterina. El revestimiento del oviducto no tiene células escamosas, células cúbicas ni células caliciformes.
3. D. El cuerpo lúteo del embarazo se mantiene gracias a la hormona placentaria, la gonadotropina coriónica humana. La foliculina (FSH) fomenta el desarrollo folicular. La luteína (LH) mantiene el cuerpo lúteo de la menstruación. La hormona liberadora de gonadotropina es fabricada en el hipotálamo e induce la liberación de FSH y LH desde las células basófilas de la hipófisis. La hormona antimülleriana es fabricada por las células de Sertoli de los testículos e inhibe, durante la fase inicial de la embriogénesis, la formación del aparato reproductor femenino, asegurando el desarrollo del embrión masculino.
4. C. La aparición de LH actúa sobre la inducción del ovocito primario para reanudar y completar su primera división meiótica e iniciar el proceso de la ovulación, en el que se libera el ovocito secundario desde el ovario. La foliculina favorece el desarrollo del folículo ovárico. La gonadotropina coriónica humana, una hormona placentaria, mantiene al cuerpo lúteo del embarazo. La oxitocina estimula la contracción del músculo liso durante la expulsión del feto desde el útero y también actúa sobre la salida de la leche desde las mamas. La inhibina inhibe la liberación de FSH por las células basófilas de la hipófisis.
5. B. Las células de la corona radiada, células foliculares que están pegadas a la zona pelúcida, extienden sus prolongaciones a través de esta región para contactar con la membrana celular del ovocito primario. Las células de la teca externa y de la teca interna no contactan con el ovocito primario. Las células luteínicas de la granulosa y las células luteínicas de la teca componen el cuerpo lúteo y los ovocitos no se asocian a esta estructura.
6. C. La estructura del círculo es un folículo primario multilaminar, como lo demuestra el gran tamaño del folículo, en comparación con los folículos primordiales que están inmediatamente a la izquierda del círculo, así como por la existencia de más de una capa de células foliculares cúbicas. Los folículos primordiales son estructuras más pequeñas en las que las células foliculares son planas y están dispuestas en una sola capa. Los folículos primarios unilaminares son más pequeños que los folículos primarios multilaminares, pero más grandes que los folículos primordiales y poseen una sola capa de células foliculares cúbicas. Los folículos secundarios tienen varias capas de células foliculares, así como acumulaciones pequeñas de líquido folicular. Los folículos maduros (folículos de De Graaf) son muy grandes, poseen un cúmulo oóforo y un antro lleno de líquido.
7. C. El revestimiento epitelial del útero está compuesto de un epitelio cilíndrico simple. Este revestimiento se continúa con las células cilíndricas que forman las glándulas uterinas.
8. D. El ovocito primario alcanza la fase de diploteno de la profase de la meiosis I y se detiene hasta la ovulación, ya que las células foliculares que rodean el ovocito liberan la molécula de señalización de la inhibición de la maduración del ovocito (IMO). Las fases de leptoteno, cigoteno y paquiteno no están afectadas por la IMO; por lo tanto, la meiosis progresa hasta que se detiene en la fase de diploteno.
9. C. La flecha está señalando las células de la granulosa (membrana granulosa) que están separadas de la teca interna por una membrana basal. Estas células de la teca interna producen la hormona sexual masculina androstenodiona, que entra en las células de la granulosa, donde es convertida por la enzima aromatasa en el estrógeno estradiol. Las células de la granulosa fabrican y liberan el ligando kit, pero no expresan los receptores para este ligando.
10. B. Esta es una micrografía de la capa funcional de la fase proliferativa (folicular) del ciclo menstrual, ya que el revestimiento epitelial de la luz del útero está intacto. Si fuera la capa basal, no se verían ni la luz ni el revestimiento epitelial intacto. Las glándulas están formándose y no contienen el producto secretor, como cabría esperar en la fase secretora (lútea). Si fuera la fase menstrual, el endometrio tendría aspecto escarpado, no tendría un epitelio intacto y habría sangre coagulada.

21: Aparato reproductor masculino

El aparato reproductor masculino está constituido por los dos testículos suspendidos en el escroto, un sistema de conductos genitales intratesticulares y extratesticulares, glándulas asociadas y el órgano copulador masculino, el pene (fig. 21.1). Los dos testículos son responsables de la formación de los **espermatozoides,** así como de la síntesis, el almacenamiento y la liberación de la hormona sexual masculina, la testosterona.

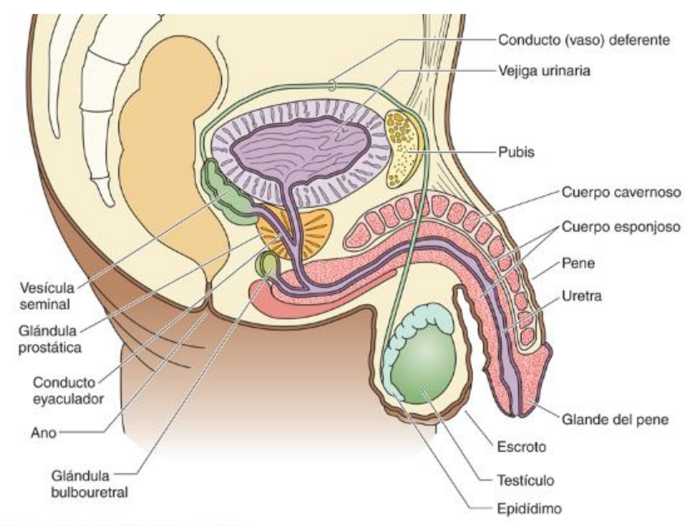


FIG. 21.1 Diagrama esquemático del aparato reproductor masculino.

Las glándulas asociadas con el aparato reproductor masculino son las dos **vesículas seminales,** la única **glándula prostática** y las dos **glándulas bulbouretrales (de Cowper),** que aportan la porción no celular del **semen** (los espermatozoides están inmersos en las secreciones de las glándulas accesorias), que nutre los espermatozoides y proporciona el líquido vehicular para su liberación en el aparato reproductor femenino. El **pene** tiene una función doble: sirve como conducto de la orina desde la vejiga urinaria hasta el exterior del cuerpo y libera el semen en el aparato reproductor femenino durante la cópula.

Testículos

Los testículos son órganos pares localizados en el escroto que producen espermatozoides y testosterona.

Cada testículo de un hombre maduro es un órgano ovalado de aproximadamente 4 cm de longitud, 2 a 3 cm de anchura y 3 cm de grosor. Aproximadamente en el 60% de los hombres, en el escroto, el testículo izquierdo está 1 a 2 cm más bajo que el derecho. Los testículos se desarrollan en la pared posterior de cavidad abdominal por detrás del peritoneo y llevan con ellos un saco de peritoneo a medida que descienden en el escroto. Esta evaginación peritoneal, la **túnica vaginal,** forma una cavidad serosa que rodea la cara anterolateral de cada testículo, permitiendo cierto grado de movilidad dentro del compartimento escrotal.

La pared del escroto contiene fibras de músculo liso, el **músculo dartos,** que contribuye a la regulación de la temperatura en el escroto. Con el frío, el músculo dartos se contrae y libera calor con la contracción y acerca los testículos a la pared corporal. Los dos **músculos cremáster,** que son músculos esqueléticos localizados en el conducto inguinal, también acercan los testículos a la pared corporal cuando se contraen. La principal función de los músculos cremáster es proteger los testículos desplazándolos a una posición segura durante la cópula, así como cuando el individuo experimenta temor. Aunque son músculos esqueléticos, actúan de manera involuntaria la mayoría de las veces, pero pueden activarse voluntariamente cuando se contraen los músculos abdominales.

Estructura general e irrigación vascular de los testículos

Los testículos están divididos en lóbulos testiculares por tabiques de tejido conjuntivo, cada uno de los cuales aloja de uno a cuatro túbulos seminíferos.

Cada testículo está rodeado por una cápsula con dos capas, la del tejido conjuntivo denso irregular externa conocida como **túnica albugínea** e inmediatamente por debajo existe tejido conjuntivo laxo muy vascularizado, la **túnica vascular.** La cara posterior de la túnica albugínea está algo engrosada formando el **mediastino testicular** del que parten radialmente tabiques de tejido conjuntivo subdividiendo cada testículo en aproximadamente 250 compartimentos intercomunicados, de forma piramidal, conocidos como **lóbulos testiculares** (fig. 21.2).

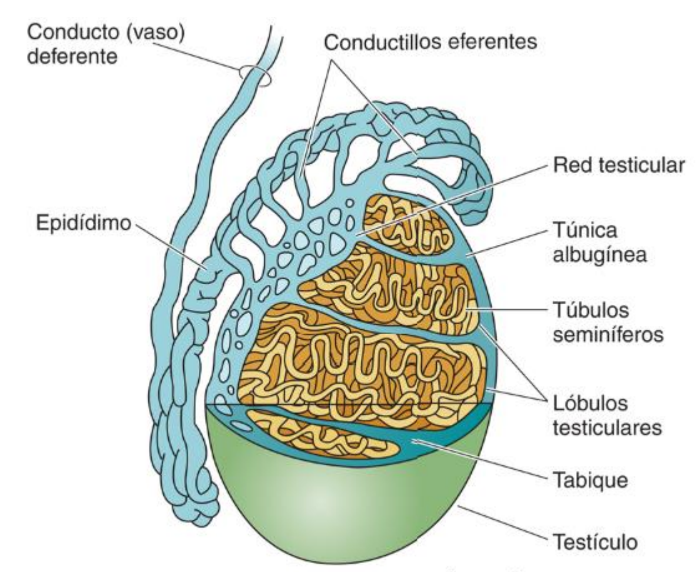


FIG. 21.2 Diagrama esquemático del testículo y el epidídimo. Los lóbulos y su contenido no están a escala.

Cada lóbulo tiene de uno a cuatro **túbulos seminíferos** de extremos ciegos, que están rodeados por un tejido conjuntivo laxo muy vascularizado y ricamente inervado derivado de la túnica vascular. Dispersos por todo este tejido conjuntivo existen pequeños conglomerados de células endocrinas, las **células intersticiales (de Leydig),** responsables de la síntesis de testosterona.

Los espermatozoides se producen en el **epitelio seminífero** de los túbulos seminíferos. Los espermatozoides entran en los conductos rectos cortos, los **túbulos rectos,** que conectan el extremo abierto de cada túbulo seminífero con la **red testicular,** un sistema de espacios laberínticos alojados en el mediastino testicular. Los espermatozoides salen de la red testicular a través de 10-20 túbulos cortos, los **conductillos eferentes,** que finalmente se fusionan con el **conducto del epidídimo,** la primera parte de los conductos genitales extratesticulares. Desde el epidídimo, los espermatozoides entran en el conducto deferente, desde donde alcanzan los conductos eyaculadores, que conducen los espermatozoides hasta la uretra, donde las secreciones fabricadas por las glándulas genitales accesorias se unen a los espermatozoides. Los espermatozoides, suspendidos en estas secreciones, forman el semen, que abandona el aparato reproductor masculino por la punta del pene a través del orificio uretral externo.

La irrigación vascular de cada testículo deriva de la **arteria testicular** (rama de la aorta abdominal), que durante la embriogénesis desciende con los testículos al escroto, acompañada por el **conducto deferente (vaso deferente).** La arteria testicular forma varias ramas que perforan la cápsula del testículo para formar los lechos capilares de los testículos, cuya sangre se drena en varias venas entrelazadas, el **plexo venoso pampiniforme,** que envuelve la arteria testicular. La arteria, las venas, los vasos linfáticos, las fibras nerviosas y el conducto deferente forman en conjunto el **cordón espermático,** que pasa a través del conducto inguinal, el paso desde la cavidad abdominal hasta el escroto.

La sangre del plexo venoso pampiniforme está más fría que la de la arteria testicular y, por lo tanto, actúa reduciendo la temperatura de la sangre arterial formando un **sistema contracorriente de intercambio de calor.** De este modo, ayuda a mantener la temperatura de los testículos unos 2 °C por debajo que el resto del cuerpo. A esta temperatura más fría (35 °C), los espermatozoides se desarrollan normalmente. Si se desarrollan a la temperatura corporal (36,7-37,1 °C) serán estériles. Además, dado que los testículos, a diferencia de los ovarios, no se localizan en la cavidad abdominal sino en el escroto están expuestos a una temperatura más fría. Esto promueve el efecto refrigerante del plexo venoso pampiniforme.

El drenaje linfático de los testículos se lleva a cabo por los vasos linfáticos que acompañan a las arterias testiculares y drenan a los ganglios linfáticos periaórticos.

Correlaciones clínicas

1. Dado que la hipertermia se ha identificado como un factor en la infertilidad masculina, se ha publicado que los hombres que trabajan con el ordenador portátil sobre el regazo continuamente durante 1 h muestran un aumento de la temperatura escrotal de hasta 2,8 °C. Aunque estos estudios no son concluyentes, se ha propuesto que sería deseable que los niños y los hombres jóvenes limitaran el uso del portátil de esta forma.
2. La temperatura de los testículos también varía con el tipo de ropa interior que se lleva. Se ha demostrado que los varones que visten calzoncillos de tipo bóxer tienen un recuento espermático un 17% más alto, una concentración de esperma un 25% mayor y un 33% de espermatozoides con mayor movilidad que los que usan calzoncillos ajustados que acercan sus testículos a la pared abdominal, aumentando de este modo la temperatura testicular. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, los recuentos de espermatozoides, la concentración de esperma y la movilidad de los espermatozoides estaban dentro de los límites normales en ambos grupos. Sin embargo, puede aparecer un problema en los varones que tienen dificultades para fecundar a sus parejas; la reducción del recuento de espermatozoides, la concentración de esperma y la movilidad de los espermatozoides en estos individuos puede ser suficiente para interferir en la fertilidad de sus espermatozoides.
3. Los cánceres testiculares metastásicos se diseminan a través del drenaje linfático hacia los ganglios periaórticos y desde allí hasta diversos destinos finales.

Túbulos seminíferos

Los túbulos seminíferos están compuestos por un epitelio seminífero grueso rodeado por un tejido conjuntivo delgado, la túnica propia.

Los **túbulos seminíferos** son tubos huecos muy enrollados de 30 a 70 cm de longitud y 150 a 250 µm de diámetro. Están rodeados por extensos lechos capilares. En los dos testículos hay alrededor de 1.000 túbulos seminíferos, con una longitud total de unos 500 m y cuya función es la producción de espermatozoides. Aproximadamente el 85-90% del volumen de cada testículo está ocupado por los túbulos seminíferos.

La pared del túbulo seminífero está compuesta por una capa delgada de tejido conjuntivo, la **túnica propia,** y un epitelio seminífero grueso. La túnica propia y el epitelio seminífero están separados entre sí por una **lámina basal** bien desarrollada. El tejido conjuntivo consta principalmente de haces de fibras de colágeno de tipo I delgadas entrelazadas que contienen varias capas de fibroblastos. También hay **células mioides,** similares a las de músculo liso, que aportan contractilidad a los túbulos seminíferos.

El epitelio seminífero (o **epitelio germinal**) tiene varias capas (figs. 21.3 a 21.6) y está formado por dos tipos de células: las células de Sertoli y las células espermatogénicas (figs. 21.6 y 21.7). Estas últimas se encuentran en varias fases de maduración.

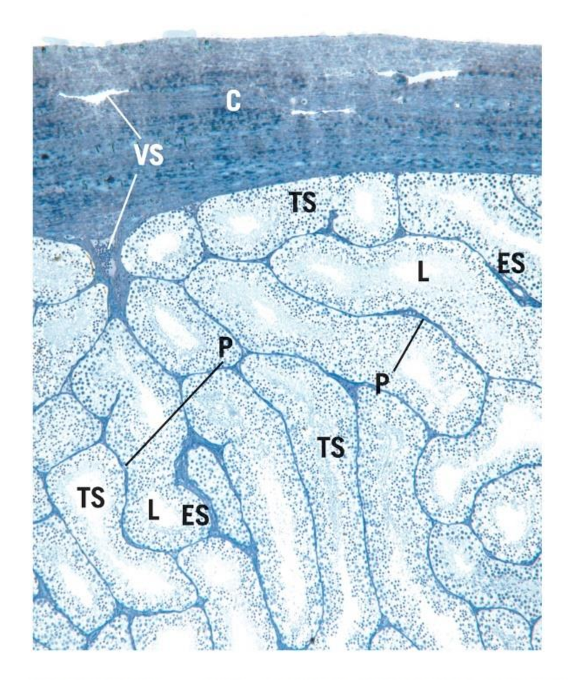


FIG. 21.3 A muy bajo aumento se aprecia la vascularización sanguínea (VS) de la cápsula testicular (C). Obsérvese que las paredes (P) están muy próximas y que el epitelio seminífero (ES) de los túbulos seminíferos (TS) son pálidos en comparación. La luz (L) de los túbulos seminíferos es claramente visible (×56).

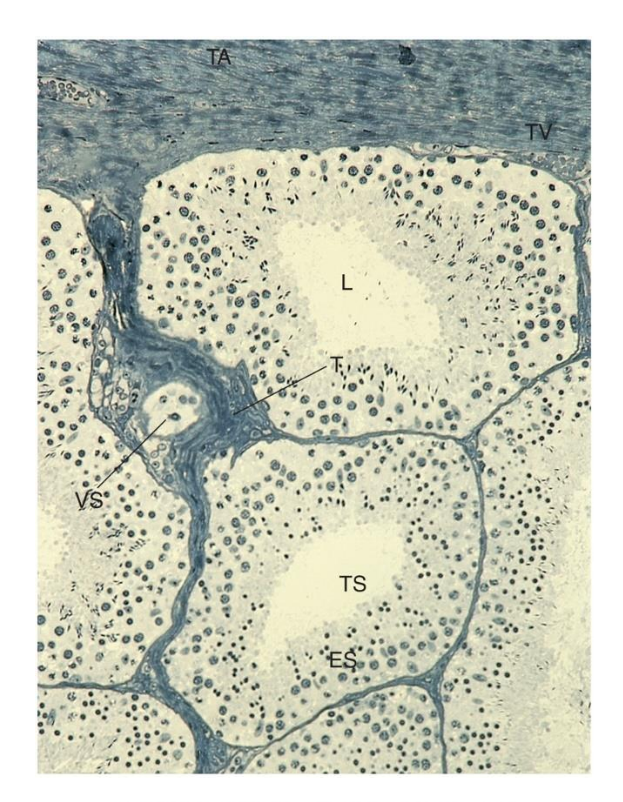


FIG. 21.4 Micrografía de la cápsula de un testículo de mono y perfiles en sección transversal de los túbulos seminíferos (TS), el vaso sanguíneo (VS), la túnica albugínea (TA), la túnica vascular (TV), la luz (L), el epitelio seminífero (ES) y los tabiques (T) (×132).

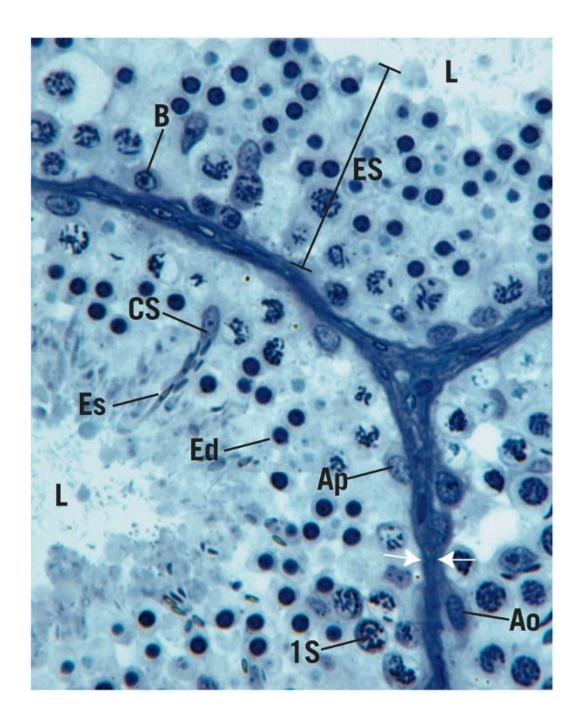


FIG. 21.5 En esta micrografía a gran aumento de los testículos, los tres túbulos seminíferos contactan entre sí y con sus respectivas túnicas, las cuales parecen fusionarse entre sí *(entre las flechas blancas)*. Obsérvese que el amplio epitelio seminífero (ES) está compuesto por células de Sertoli (CS) y células espermatogénicas en varias fases del desarrollo: espermatogonia de tipo A oscura (Ao), espermatogonia de tipo A pálida (Ap) y espermatogonia de tipo B (B), todas contra la membrana basal que las separa de la túnica propia. Los espermatocitos primarios (1S), las espermátidas (Ed) y los espermatozoides (Es) también son fácilmente reconocibles. Los espermatocitos secundarios son esquivos, ya que se transforman rápidamente en espermátidas, con una vida media muy corta de aproximadamente 10 h. Las luces (L) de los túbulos seminíferos se dividen en el compartimento luminal y en el compartimento basal (×540).

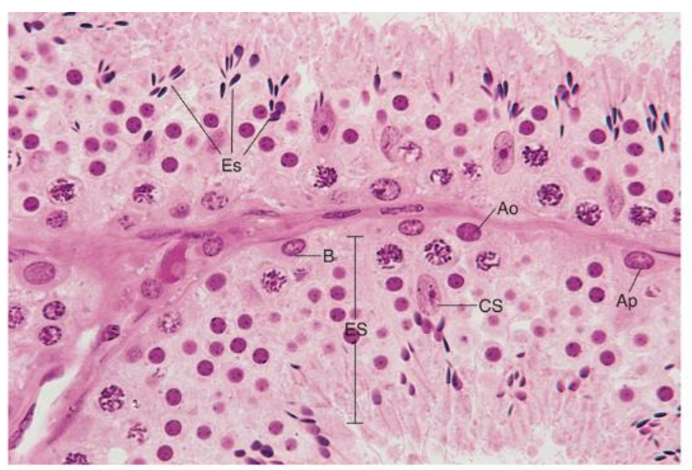


FIG. 21.6 Túbulo seminífero. Epitelio seminífero (ES), espermatogonia de tipo A pálida (Ap), espermatogonia de tipo A oscura (Ao), espermatogonia de tipo B (B), célula de Sertoli (CS) y espermatozoides (Es) (×540).

Células de Sertoli

Las células de Sertoli mantienen, protegen y nutren las células espermatogénicas, fagocitan los restos citoplásmicos de las espermátidas, secretan proteína fijadora de andrógeno, hormonas y un medio nutritivo y establecen la barrera hematotesticular.

Las células de Sertoli son células cilíndricas con altas invaginaciones basolaterales que envuelven a grupos de células espermatogénicas. La membrana plasmática apical está muy plegada, proyectándose a la luz de los túbulos seminíferos, donde contienen los espermatozoides en desarrollo. Las células de Sertoli tienen un núcleo ovalado pálido localizado basalmente con un nucléolo grande en posición central (v. figs. 21.6 y 21.7). Se ha demostrado que el citoplasma contiene productos de inclusión conocidos como ***cristaloides de Charcot-Böttcher,*** cuya composición y función son desconocidas. La membrana plasmática basal de las células de Sertoli posee receptores para la folitropina (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y para andrógenos.

Las micrografías electrónicas muestran que el citoplasma de las células de Sertoli está lleno de retículo endoplasmático liso (REL), con limitada la cantidad de retículo endoplasmático rugoso (RER). Las células de Sertoli tienen numerosas mitocondrias, un aparato de Golgi bien desarrollado y numerosas vesículas que pertenecen al complejo endolisosomal. Los elementos del citoesqueleto de estas células también son abundantes, lo que indica que una de sus funciones es proporcionar soporte estructural a los gametos en desarrollo.

La membrana plasmática lateral de las células de Sertoli forma uniones oclusivas con las células adyacentes, lo que subdivide la luz del túbulo seminífero en dos compartimentos concéntricos aislados (v. figs. 21.7 y 21.8). El **compartimento basal** es más estrecho, está situado por debajo de las uniones oclusivas y rodea el **compartimento luminal,** más ancho. Por ello, las uniones oclusivas de las células de Sertoli establecen una barrera hematotesticular que aísla el compartimento luminal de la influencia del tejido conjuntivo, protegiendo los

gametos en desarrollo del sistema inmunitario. Puesto que la espermatogénesis comienza después de la pubertad, las nuevas células germinales en diferenciación que tienen un número diferente de cromosomas y que expresan distintos receptores y moléculas de superficie de membrana serían consideradas «células extrañas» por el sistema inmunitario. Si no fuera por el aislamiento de las células germinales de los compartimentos de tejido conjuntivo por las uniones oclusivas de las células de Sertoli, la respuesta inmunitaria contra ellas aumentaría.

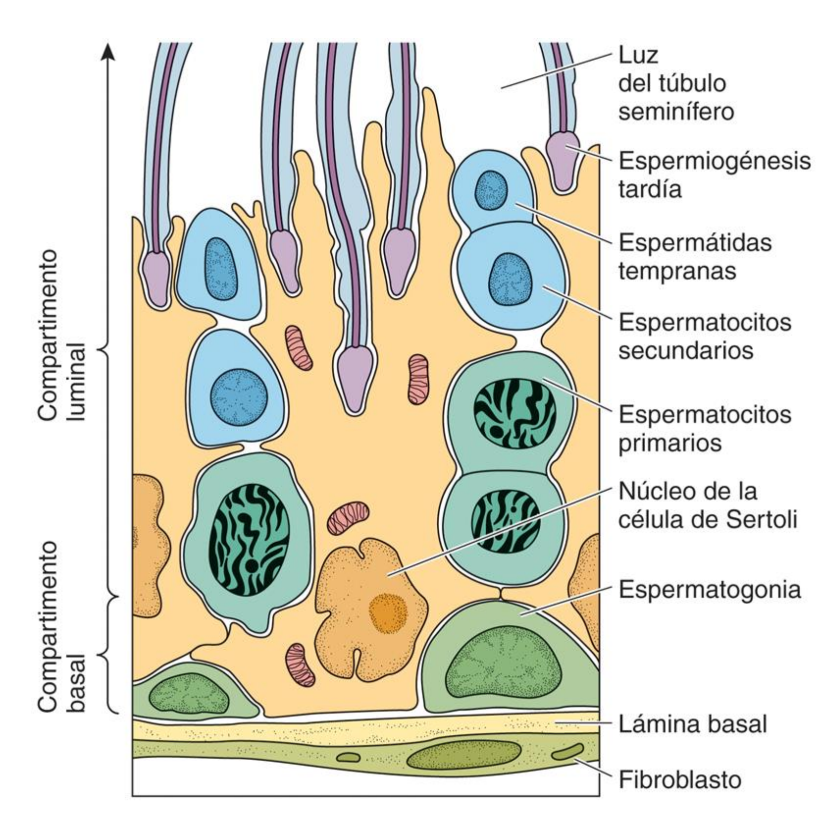


FIG. 21.7 Diagrama esquemático del epitelio seminífero.



FIG. 21.8 Micrografía electrónica del compartimento basal del epitelio seminífero (×15.000). El testículo se ha perfundido con un marcador electrodenso (nitrato de lantano) para mostrar que las uniones oclusivas *(flechas)* entre las células de Sertoli adyacentes evitan que el marcador entre en el compartimento luminal. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Papparo AA. *Text/Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Las células de Sertoli realizan las siguientes funciones:

- Soporte físico y nutricional de las células germinales en desarrollo.
- Fagocitosis del citoplasma eliminado durante la espermiogénesis.
- Establecimiento de la barrera hematotesticular mediante la formación de uniones oclusivas entre las células de Sertoli adyacentes.
- Síntesis y liberación de **proteína fijadora de andrógeno** (**ABP**, *androgen-binding protein*), una macromolécula que facilita el aumento de concentración de testosterona en el túbulo seminífero uniéndose a ella y evitando que salga del túbulo.
- Síntesis y liberación (durante la embriogénesis) de la **hormona antimülleriana**, que suprime la formación del conducto de Müller (precursor del aparato reproductor femenino) y, por tanto, establece la «masculinidad» del embrión en desarrollo.
- Síntesis y secreción de la **inhibina**, una hormona que inhibe la liberación de FSH por la adenohipófisis.
- Síntesis de la **activina**, una hormona que facilita la liberación de FSH por la adenohipófisis.
- Secreción de un medio rico en fructosa que nutre y facilita el transporte de los espermatozoides a los conductos genitales.

- Síntesis y secreción del **factor de transmisión de la molécula asociada a la Ets** (**ERM,** *Ets related molecule*), que mantiene a las líneas de células madre necesarias para la formación de las espermatogonias.
- Síntesis y secreción de la **transferrina testicular,** una apoproteína que capta el hierro de la transferrina sérica y lo transporta a los gametos en maduración.
- Síntesis y secreción de moléculas, como el **ligando Fas (Fas-L),** que obliga a las células a expresar los receptores Fas hacia la apoptosis. Por lo tanto, si los linfocitos T citotóxicos entran en el compartimento luminal, Fas-L los forzaría a la apoptosis, protegiendo las células germinales en formación frente a la respuesta inmunitaria.

Células espermatogénicas

El proceso de la espermatogénesis, por el cual las espermatogonias generan los espermatozoides, se divide en tres fases: espermatocitogénesis, meiosis y espermiogénesis.

La mayoría de las células que componen el amplio epitelio seminífero son **células espermatogénicas** en diversas fases de maduración (v. figs. 21.5 a 21.7). Algunas de estas células, las **espermatogonias,** se localizan en el compartimento basal, mientras que la mayoría de las células en desarrollo –**espermatocitos primarios, espermatocitos secundarios, espermátidas** y **espermatozoides**– ocupan el compartimento luminal. Las espermatogonias son células diploides que sufren división mitótica para formar más espermatogonias y espermatocitos primarios, los cuales migran desde el compartimento basal al luminal. Los espermatocitos primarios entran en la **primera división meiótica** para formar los espermatocitos secundarios, que sufren la **segunda división meiótica** y forman células **haploides** conocidas como ***espermátidas.*** Estas se transforman en espermatozoides (esperma maduro) tras la eliminación de gran parte de su citoplasma, la reorganización de sus orgánulos y la formación del flagelo.

Los diversos tipos celulares resultantes de este proceso de maduración celular, llamado ***espermatogénesis,*** se esquematizan en la figura 21.9. El proceso de maduración se divide en tres fases:

- **Espermatocitogénesis:** diferenciación de las espermatogonias en espermatocitos primarios.
- **Meiosis:** división reductora por la cual los espermatocitos primarios diploides reducen su dotación cromosómica dando lugar a espermátidas haploides.
- **Espermiogénesis:** transformación de las espermátidas en espermatozoides (esperma).

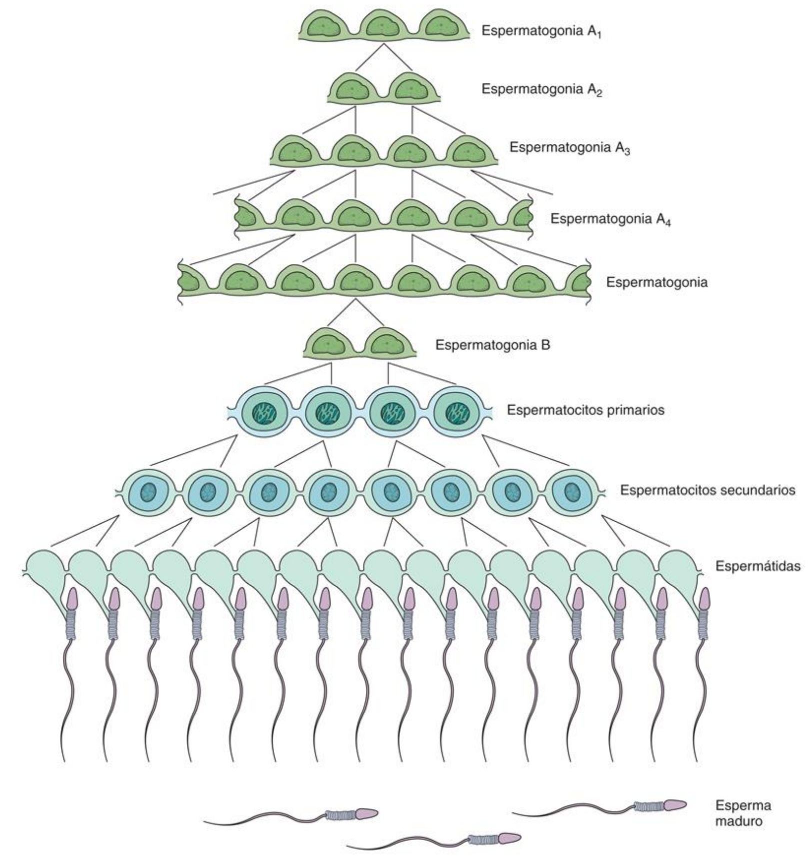


FIG. 21.9 Diagrama esquemático de la espermatogénesis que muestra los puentes intercelulares que mantienen el sincitio durante la diferenciación y la maduración. (Modificado de Ren X-D, Russell L. Clonal development of interconnected germ cells in the rat and its relationship to the segmental and subsegmental organization of spermatogenesis. *Am J Anat.* 1991;192:127. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Diferenciación de las espermatogonias

Las espermatogonias son diploides (2n) y en la pubertad están influidas por la testosterona para entrar en el ciclo celular.

Las **espermatogonias** son pequeñas células germinales diploides localizadas en el compartimento basal de los túbulos seminíferos (v. figs. 21.7 y 21.9), descansan sobre la membrana basal y, después de la pubertad, sufren la influencia de la testosterona y entran en el ciclo celular. Existen tres grupos de espermatogonias:

- Las **espermatogonias de tipo A oscuras** son células pequeñas (12 µm de diámetro) con forma de cúpula que tienen núcleos ovalados planos con abundante heterocromatina, lo que le da un aspecto denso al núcleo. Son células **de reserva** que *no* han entrado en el ciclo celular, pero pueden hacerlo. Su velocidad mitótica es lenta y son bastante resistentes a agresiones como niveles bajos de radiación ionizante. Una vez que han experimentado mitosis, forman espermatogonias de tipo A oscuras adicionales y espermatogonias de tipo A pálidas.
- Las **espermatogonias de tipo A pálidas** son idénticas a las células de tipo A oscuras, pero sus núcleos tienen abundante eucromatina, lo que les da un aspecto pálido. Estas células solo tienen unos pocos orgánulos como mitocondrias, un pequeño aparato de Golgi, algo de RER y numerosos ribosomas libres. Son estimuladas por la testosterona a *proliferar* por mitosis, dando lugar a otras espermatogonias de tipo A pálidas y a espermatogonias de tipo B.
- Las **espermatogonias de tipo B** recuerdan a las espermatogonias de tipo A pálidas, pero generalmente tienen núcleos redondeados en lugar de planos. Son las más sensibles de las células espermatogénicas a los efectos nocivos de la radiación ionizante. Estas células también experimentan mitosis para dar lugar a los espermatocitos primarios

División meiótica de los espermatocitos

La primera división meiótica del espermatocito primario, seguida de la segunda división meiótica del espermatocito secundario, reduce en las espermátidas el número de cromosomas y el contenido de ácido desoxirribonucleico (ADN) a un contenido haploide (n).

Tan pronto como se forman los **espermatocitos primarios,** estos migran desde el compartimento basal al compartimento luminal. A medida que estas células migran entre las células de Sertoli adyacentes, forman uniones oclusivas con las células de Sertoli, ayudando a mantener la integridad de la barrera hematotesticular. Los espermatocitos primarios son las células más grandes del epitelio seminífero (v. fig. 21.7), tienen núcleos grandes de aspecto vesicular cuyos cromosomas están en diversas fases de condensación. Poco después de su formación, los espermatocitos primarios duplican su ADN para obtener un contenido 4n de ADN. Sin embargo, el número de cromosomas sigue siendo diploide (2n).

Durante la **primera división meiótica,** el contenido de ADN se reduce a la mitad (a ADN 2n) en cada célula hija, así como también el número de cromosomas a haploide (n). Durante la **segunda división meiótica,** el contenido de ADN de cada nueva célula hija se reduce a haploide (ADN 1n), mientras que el número de cromosomas sigue sin alterarse (haploide).

La **profase I** de la primera división meiótica dura hasta 22 días e implica cuatro fases:

- Leptoteno.
- Cigoteno.
- Paquiteno.
- Diacinesis.

Los cromosomas del espermatocito primario empiezan a condensarse, formando largas hebras durante el **leptoteno,** y se aparean con sus homólogos durante el **cigoteno.** La condensación posterior produce cromosomas cortos y gruesos que se reconocen como **tétradas** durante el **paquiteno.** El intercambio de segmentos **(entrecruzamiento)** de cromosomas homólogos ocurre durante la **diacinesis;** esta recombinación genética aleatoria da lugar al genoma único de cada gameto y contribuye a la variación del conjunto de genes.

Durante la **metafase I,** los cromosomas homólogos apareados se sitúan en la placa ecuatorial. Los miembros de cada par se separan para migrar a los polos opuestos de la célula en la **anafase I.** Las células hijas se separan (aunque persiste un puente citoplásmico), formando dos espermatocitos secundarios durante la **telofase I.**

Dado que los cromosomas homólogos se segregan durante la anafase, los cromosomas X e Y se disponen en espermatocitos secundarios separados, formando finalmente espermatozoides que llevan el cromosoma X o Y. Por ello es el espermatozoide el que determina el sexo cromosómico (genético) del futuro embrión.

Los **espermatocitos secundarios** son células relativamente pequeñas y, dado que están presentes durante menos de 10 h, no se observan fácilmente en el epitelio seminífero. Estas células que contienen ADN 2n no replican sus cromosomas; entran rápidamente en la segunda división meiótica formando dos **espermátidas** haploides (ADN 1n).

Durante la mitosis de las espermatogonias y la meiosis de los espermatocitos, la división nuclear **(cariocinesis)** se acompaña de una **citocinesis modificada.** Cuando se divide cada célula para formar dos células, entre ellas permanece un **puente citoplásmico** que mantiene ligadas entre sí las células formadas (v. fig. 21.9). Debido a que esta división incompleta ocurre en una serie de fenómenos mitóticos y meióticos, genera un **sincitio** de células, un gran número de espermátidas que están conectadas entre sí. Esta conexión permite que las células espermatogénicas se comuniquen entre sí y, por tanto, que sincronicen sus actividades.

Correlaciones clínicas

La anomalía más frecuente debida a ausencia de disyunción de los homólogos XX se conoce como **síndrome de Klinefelter.** Los individuos con este síndrome generalmente tienen cromosomas XXY (un cromosoma X extra). Característicamente son infértiles, altos y delgados, muestran características masculinas en diferentes grados (como testículos pequeños) y ciertas discapacidades intelectuales. Aproximadamente el mismo número de individuos que tienen el síndrome de Klinefelter surgen de la no disyunción de los cromosomas que provienen tanto del padre como de la madre.

Transformación de las espermátidas (espermiogénesis)

Las espermátidas desechan gran parte de su citoplasma, reorganizan sus orgánulos y forman un flagelo para transformarse en espermatozoides. Este proceso de transformación se conoce como espermiogénesis.

Las espermátidas son pequeñas células haploides redondeadas (8 µm de diámetro). Todas las espermátidas que forman la progenie de una única espermatogonia de tipo A pálida están conectadas entre sí por puentes citoplásmicos. Forman pequeñas agrupaciones y ocupan una posición cerca de la luz del túbulo seminífero. Estas células tienen abundante RER, numerosas mitocondrias y un aparato de Golgi bien desarrollado. Durante su transformación en espermatozoides acumulan enzimas hidrolíticas, reorganizan y reducen el número de orgánulos, forman flagelos y el aparato citoesquelético asociado, y eliminan parte de su citoplasma. Este proceso de **espermiogénesis** se subdivide en cuatro fases (figs. 21.10 y 21.11):

- Fase de Golgi.
- Fase de cubierta.
- Fase de acrosómica.
- Fase de maduración.

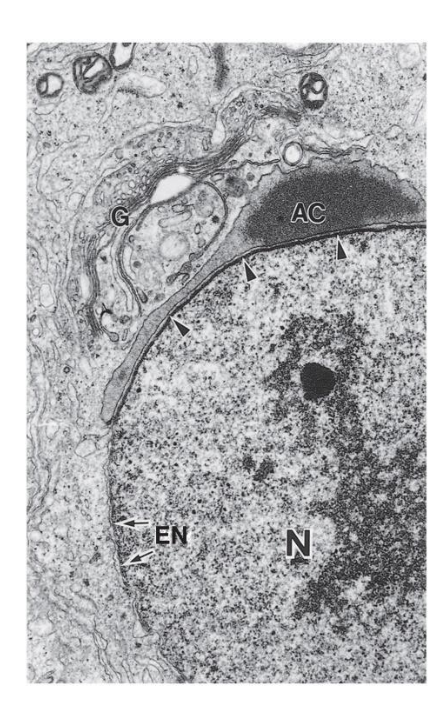


FIG. 21.10 Micrografía electrónica de la fase de cubierta de una espermátida de un roedor. *AC,* acrosoma; *EN,* envoltura nuclear; *G,* aparato de Golgi; *N,* núcleo (×18.000). (Tomado de Oshako S, Bunick D, Hess RA, et al. Characterization of a testis specific protein localized in the endoplasmic reticulum of spermatogenic cells. *Anat Rec.* 1994;238:335-348. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons.)

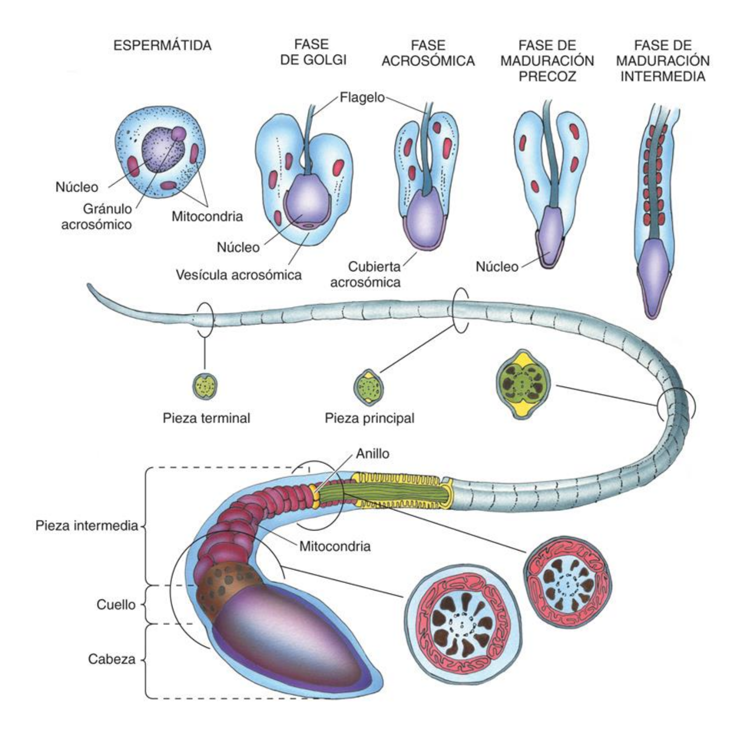


FIG. 21.11 Diagrama esquemático de la espermiogénesis y de un espermatozoide maduro.

Fase de Golgi

Durante la **fase de Golgi** se forman enzimas hidrolíticas en el RER, se modifican en el aparato de Golgi y se acumulan en la **red *trans* del Golgi** como pequeños **gránulos preacrosómicos** envueltos por membrana. Estas pequeñas vesículas se fusionan formando una **vesícula acrosómica.** En el microscopio electrónico de transmisión, las enzimas hidrolíticas de la vesícula acrosómica se visualizan como un material electrodenso conocido como ***gránulo acrosómico.*** La vesícula acrosómica entra en contacto con la envoltura nuclear y se une a ella, estableciendo así el polo anterior del espermatozoide en desarrollo.

A medida que se forma la vesícula acrosómica, los centríolos se alejan de la proximidad del núcleo, y uno de ellos participa en la formación del **axonema del flagelo.** Después de iniciarse la generación de los microtúbulos, los centríolos vuelven a aproximarse al núcleo para ayudar a la formación de la **pieza conectora** o **de conexión,** una estructura que rodeará los centríolos (v. la descripción del espermatozoide, más adelante).

Fase de cubierta

Durante la **fase de cubierta,** la vesícula acrosómica aumenta de tamaño y su membrana rodea parcialmente el núcleo (v. fig. 21.10). A medida que esta vesícula aumenta hacia su tamaño final, termina conociéndose como ***acrosoma (cubierta acrosómica).***

Fase acrosómica

La **fase acrosómica** se caracteriza por varias alteraciones en la morfología de la espermátida. El núcleo se condensa, la célula se alarga y las mitocondrias cambian de localización.

Los cromosomas se condensan mucho y se agrupan densamente. A medida que disminuye el volumen cromosómico, también se reduce el volumen de todo el núcleo. Además, el núcleo se aplana y adopta su morfología específica.

Los microtúbulos se ensamblan formando una estructura cilíndrica, el **manguito,** que ayuda a la elongación de la espermátida. A medida que el citoplasma en elongación alcanza los microtúbulos del axonema flagelar, los microtúbulos del manguito se desacoplan. Su lugar es ocupado por el **anillo,** una estructura anular electrodensa que delimita la unión de la **pieza intermedia** con la **pieza principal** del espermatozoide (v. fig. 21.11). Alrededor del axonema de la pieza intermedia de la cola del espermatozoide se forma una vaina mitocondrial.

Durante la formación de la vaina mitocondrial y la elongación de la espermátida se forman nueve columnas de **fibras densas externas** alrededor del axonema. Estas fibras densas se insertan en la pieza de conexión formada durante la fase de Golgi. Después de su establecimiento, las fibras densas se rodean de costillas, una serie de estructuras densas en forma de anillo que constituyen la llamada ***vaina fibrosa.***

Fase de maduración

La **fase de maduración** se caracteriza por la eliminación del citoplasma de la espermátida. A medida que se libera el exceso de citoplasma, el sincitio se altera y los espermatozoides individuales se liberan de la gran masa celular. Los restos de citoplasma son fagocitados por las células de Sertoli y los espermatozoides ya desenganchados se liberan a la luz del túbulo seminífero **(espermiación).**

Los espermatozoides recién formados son **inmóviles** y no pueden fecundar el ovocito. Adquieren la movilidad al pasar por el epidídimo. Los espermatozoides solo se **capacitan** (es decir, son capaces de fecundar) después de entrar en el aparato reproductor femenino.

Estructura de los espermatozoides

Los espermatozoides se componen de una cabeza que aloja el núcleo y una cola que se divide en cuatro regiones: cuello, pieza intermedia, pieza principal y pieza terminal.

Los **espermatozoides (esperma)** producidos por la espermatogénesis son células alargadas (~65 μm). Cada espermatozoide está compuesto por una cabeza que contiene el núcleo y una cola que representa la mayor parte de su longitud (fig. 21.12).

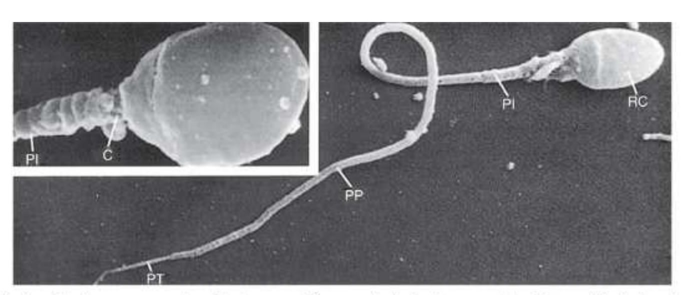


FIG. 21.12 Micrografía electrónica de barrido de un espermatozoide humano. Se muestra todo el espermatozoide: región de la cabeza (RC), pieza intermedia (PI), pieza principal (PP) y pieza terminal (PT) (×650). *Detalle:* cabeza, cuello (C) y pieza intermedia (PI) (×15.130). (Tomado de Kessel RG. *Tissue and Organs: A Text Atlas of Scanning Electron Microscopy.* San Francisco: WH Freeman; 1979.)

Cabeza del espermatozoide

La cabeza plana del espermatozoide tiene aproximadamente 5 μm de longitud y está rodeada por el plasmalema (v. figs. 21.11 y 21.12). Está ocupada por un núcleo electrodenso condensado, que contiene solo un miembro de los 23 pares de cromosomas (22 autosomas + el cromosoma Y o 22 autosomas + el cromosoma X), y el **acrosoma,** el cual rodea parcialmente la cara anterior del núcleo y contacta con la membrana plasmática del espermatozoide. Contiene diversas enzimas, como neuraminidasa, hialuronidasa, fosfatasa ácida, arilsulfatasa y una proteasa similar a la tripsina conocida como ***acrosina.***

La unión de un espermatozoide a la molécula ZP3 de la zona pelúcida desencadena la **reacción acrosómica,** la liberación de las enzimas acrosómicas que digieren una vía para que el esperma alcance el ovocito, facilitando el proceso de fecundación. La reacción acrosómica y el proceso de fecundación se describen en el capítulo 20.

Cola del espermatozoide

La cola del espermatozoide se subdivide en cuatro regiones: cuello, zona o pieza intermedia, zona o pieza principal y zona o pieza terminal (v. figs. 21.11 y 21.12). El plasmalema de la cabeza del espermatozoide se continúa con la membrana plasmática de la cola del espermatozoide.

El **cuello** (~5 μm de longitud), que conecta la cabeza con el resto de la cola, está compuesto por la disposición cilíndrica de las nueve columnas de la **pieza conectora** o **de conexión** que rodea los dos centríolos, uno de los cuales generalmente está fragmentado. La cara posterior de las densidades cilíndricas se continúa con las nueve **fibras densas externas.**

La **pieza intermedia** (~5 μm de longitud) se localiza entre el cuello y la pieza principal. Se caracteriza por la presencia de la vaina mitocondrial que rodea las **fibras densas externas** y el **axonema** central. La pieza intermedia finaliza en el **anillo,** una estructura densa anular a la que se adhiere el plasmalema evitando que la vaina mitocondrial se desplace caudalmente en la cola. También terminan en el anillo dos de las nueve fibras densas externas y las siete restantes continúan hasta la pieza principal.

La **pieza principal** (~45 μm de longitud) es el segmento más largo de la cola y se extiende desde el anillo hasta la pieza terminal. El axonema de la pieza principal se continúa con el de la pieza intermedia. Rodeando el axonema están las siete fibras densas externas que se continúan con las de la pieza intermedia, y están rodeadas a su vez por la **vaina fibrosa.** La pieza principal se afila cerca de su extensión caudal, donde terminan las fibras densas externas y la vaina fibrosa, y se continúa con la pieza terminal.

La **pieza terminal** (~5 μm de longitud) está compuesta por el axonema central y está rodeado por el plasmalema. El axonema se desorganiza en los últimos 0,5 a 1 μm, de modo que, en lugar de los nueve dobletes y los dos singletes, aparecen 20 microtúbulos organizados de forma anárquica. Estudios recientes mediante tomografía crioelectrónica muestran que en la región hueca de estos singletes de microtúbulos, una proteína helicoidal levógira, la **proteína espiral intraluminal del axonema de la cola** (**TAILS,** *tail axoneme intraluminal spiral*),

se une a las caras internas de la pared del microtúbulo. Se sugiere que esta estructura recientemente observada puede ayudar a estabilizar al microtúbulo, determinar la dirección de la movilidad de los espermatozoides o facilitar la rápida aceleración anterógrada del espermatozoide.

Correlaciones clínicas

Se ha demostrado que las mutaciones en el gen que codifica la proteína **defensina β 126 (DEFB126)** reducen la fertilidad masculina. Aparentemente, la DEFB126 es necesaria para que el esperma pueda navegar libremente dentro del aparato genital femenino, porque los espermatozoides con mutaciones en esta proteína quedan atrapados frecuentemente en las secreciones mucosas que revisten el útero y las trompas.

Ciclo del epitelio seminífero

El epitelio seminífero presenta un ciclo de 16 días; para completar la espermatogénesis se requieren cuatro ciclos.

Dado que las células germinales que se originan en una sola espermatogonia de tipo A pálida están conectadas mediante puentes citoplásmicos, constituyen un sincitio y pueden comunicarse fácilmente entre sí y sincronizar su desarrollo. El examen minucioso del epitelio seminífero humano revela seis posibles asociaciones características de los tipos celulares en desarrollo, conocidas como las **seis fases de la espermatogénesis,** porque están sufriendo transformaciones sincronizadas para formar los espermatozoides (fig. 21.13). Cada perfil de un túbulo seminífero en una sección transversal puede subdividirse en tres o más zonas en forma de cuña, cada una de las cuales, con células en la misma fase de la espermatogénesis, pero diferentes de las células en las restantes dos o más zonas.

FIG. 21.13 Diagrama esquemático de las seis fases de la espermatogénesis en el túbulo seminífero humano. (Tomado de Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am J Anat.* 1963;112:35-52. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Correlaciones clínicas

Los estudios con timidina tritiada (^{3}H-timidina) inyectada en los testículos de voluntarios humanos han demostrado que la radiactividad aparece a intervalos de 16 días en la misma fase de la espermatogénesis. Cada intervalo de 16 días se conoce como **ciclo del epitelio seminífero** y el proceso de la espermatogénesis requiere 4 ciclos o 64 días. El análisis en serie de secciones transversales de un único túbulo seminífero muestra que la misma fase del epitelio seminífero reaparece a distancias específicas a lo largo de la longitud del túbulo. La distancia entre dos fases idénticas del epitelio seminífero se llama **onda del epitelio seminífero.** Por ello, en el hombre existen seis ondas repetitivas del epitelio seminífero que corresponden a las seis fases.

Células intersticiales de Leydig

Las células intersticiales de Leydig, diseminadas entre los elementos del tejido conjuntivo de la túnica vascular, secretan testosterona.

Los túbulos seminíferos están incluidos en la túnica vascular, un tejido conjuntivo laxo ricamente vascularizado que contiene fibroblastos, mastocitos y otros constituyentes celulares presentes normalmente en el tejido conjuntivo laxo. En la túnica vascular también se encuentran dispersas pequeñas agrupaciones de células endocrinas, las **células intersticiales (de Leydig),** que producen las hormonas **testosterona** y el **factor 3 pseudoinsulínico** (**INSL3,** *insulin-like factor 3*). Las primeras inducen la espermatogénesis y las segundas facilitan el descenso de los testículos al escroto en la vida fetal. Durante la pubertad y en la vida adulta, INSL3 incrementa la secreción de testosterona por parte de las células de Leydig y mantiene las células espermatogénicas.

Las células intersticiales de Leydig son poliédricas y tienen aproximadamente 15 µm de diámetro (figs. 21.14 y 21.15). Tienen un solo núcleo, pero ocasionalmente pueden ser binucleadas. Al microscopio electrónico de transmisión, las células de Leydig son característicamente productoras de esteroides que tienen mitocondrias con crestas tubulares, una gran cantidad de REL y un aparato de Golgi bien desarrollado (fig. 21.16). Estas células también contienen algo de RER y numerosas gotitas lipídicas, pero no poseen vesículas secretoras, porque probablemente la testosterona se libera tan pronto como finaliza su síntesis. También son evidentes lisosomas y peroxisomas, al igual que pigmentos lipocrómicos (especialmente en hombres mayores). El citoplasma también contiene proteínas cristalizadas, los **cristales de Reinke,** una característica de las células intersticiales humanas.

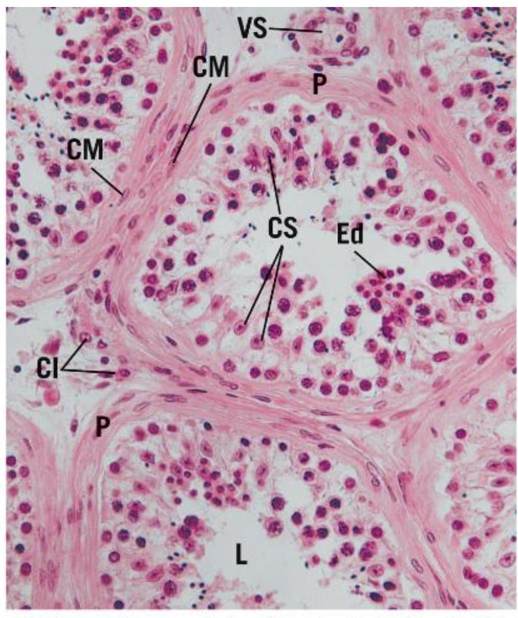


FIG. 21.14 Esta imagen a aumento medio de los túbulos seminíferos muestra las células intersticiales de Leydig (CI) en la túnica vascular (VS), rodeando los túbulos seminíferos, cuyas paredes (P) poseen células mioides (CM) junto a fibroblastos. Las luces (L) de los túbulos seminíferos muestran los restos citoplásmicos desechados por las espermátidas (Ed) que experimentan la espermiogénesis y los restos citoplásmicos son fagocitados por las células de Sertoli (CS) (×270).



FIG. 21.15 Micrografía óptica a gran aumento de la túnica vascular que muestra un conjunto de células de Leydig (CL). Obsérvense los tres cortes transversales de un túbulo seminífero cuya pared alberga fibroblastos, así como células mioides (CM). Se aprecia la presencia de una espermatogonia B (EB) en el compartimento basal y los espermatocitos primarios (1S) en el compartimento luminal. El núcleo de las células de Sertoli (CS) también está en el compartimento luminal, aunque estas células están en los dos compartimentos (×540).

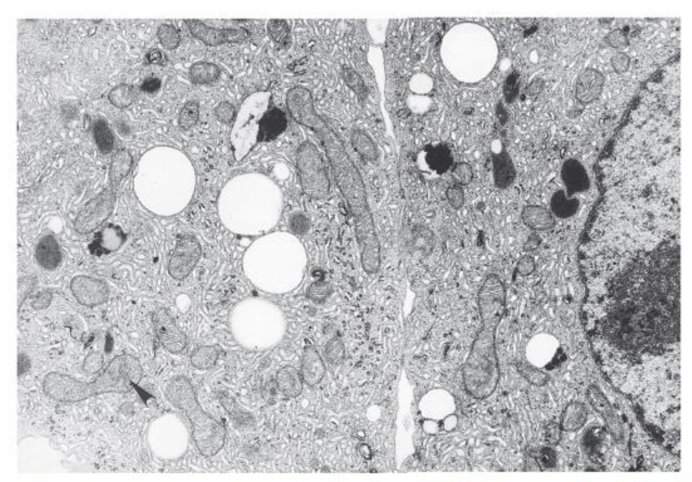


FIG. 21.16 Micrografía electrónica a bajo aumento que muestra zonas de dos células de Leydig humanas (×18.150). Las mitocondrias son de diámetro relativamente uniforme e, incluso a bajo aumento, son evidentes las laminillas apiladas que forman las crestas *(punta de flecha)*. (Tomado de Prince FP. Mitochondrial cristae diversity in human Leydig cells: a revised look at cristae morphology in these steroid-producing cells. *Anat Rec.* 1999;254:534-541. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

Histofisiología de los testículos

Las funciones principales de los testículos son la producción de espermatozoides y la síntesis y liberación de testosterona.

Los dos testículos forman alrededor de 120 millones de espermatozoides al día mediante un proceso que puede considerarse un tipo de secreción holocrina. Las células de Sertoli del epitelio seminífero también producen un líquido rico en fructosa que actúa nutriendo y transportando los espermatozoides formados de nuevo desde la luz del túbulo seminífero hasta los conductos genitales extratesticulares.

La hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), una gonadotropina liberada por la adenohipófisis, se une a los receptores de la LH en las células de Leydig y activa la adenilato ciclasa para formar monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). La activación de las proteína cinasas de las células de Leydig por el AMPc induce la activación de las **colesterol esterasas** inactivas, y genera colesterol libre de las gotitas lipídicas intracelulares. El primer paso en la vía de síntesis de la testosterona también es sensible a LH, porque está activa la **colesterol desmolasa,** la enzima que convierte el colesterol libre en pregnenolona. Los diversos productos de la vía de síntesis se transportan entre el REL y las mitocondrias hasta que se forma **testosterona,** la hormona masculina, que finalmente es liberada por estas células (fig. 21.17).

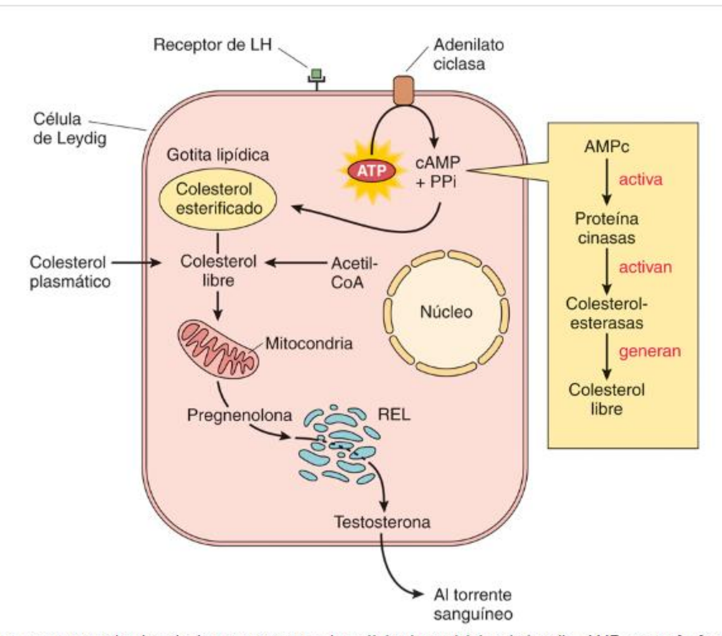


FIG. 21.17 Diagrama esquemático que muestra la síntesis de testosterona en las células intersticiales de Leydig. *AMPc,* monofosfato de adenosina cíclico; *ATP,* trifosfato de adenosina; *CoA,* coenzima A; *LH,* hormona luteinizante; *REL,* retículo endoplasmático liso.

Puesto que las concentraciones sanguíneas de testosterona no son suficientes para iniciar y mantener la espermatogénesis, la FSH, otra gonadotropina de la adenohipófisis, estimula las células de Sertoli a sintetizar y secretar la **proteína fijadora de andrógeno (ABP)** (fig. 21.18). Como su nombre indica, la ABP se une a la testosterona impidiendo que la hormona salga de la región del túbulo seminífero, aumentando lo suficiente la concentración local de testosterona para mantener la espermatogénesis.

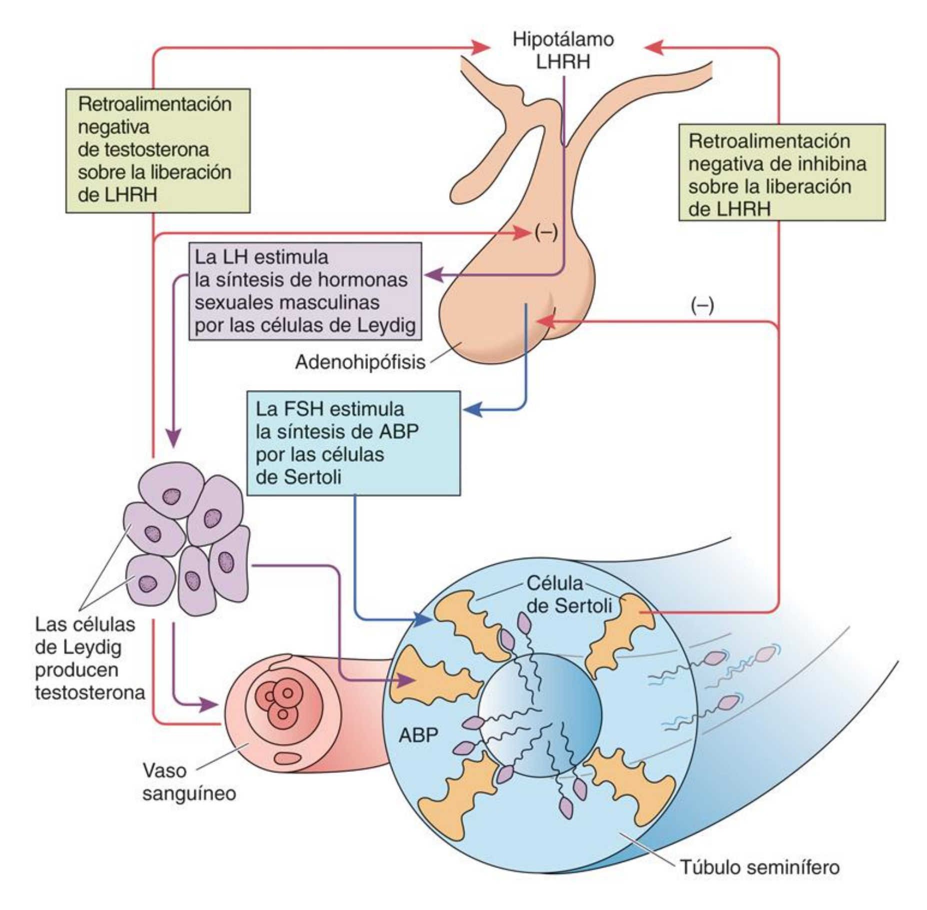


FIG. 21.18 Diagrama esquemático del control hormonal de la espermatogénesis. *ABP,* proteína fijadora de andrógeno; *FSH,* folitropina; *LH,* hormona luteinizante; *LHRH,* hormona liberadora de hormona luteinizante (o de gonadotropinas). (Tomado de Fawcett DW. *Bloom and Fawcett's A Textbook of Histology.* 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1975.)

La liberación de LH es inhibida por el aumento de las concentraciones de testosterona y dihidrotestosterona, mientras que la secreción de FSH está inhibida por la hormona **inhibina** e intensificada por la hormona **activina.** Ambas son producidas por las células de Sertoli (v. fig. 21.18). Es importante mencionar que los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas, también se unen a la ABP y, por tanto, pueden reducir el grado de espermatogénesis.

La pérdida de células germinales principalmente por apoptosis durante la fase de meiosis de la espermatogénesis puede representar hasta un 40%. Esta cifra aumenta después de los 40 años. Se piensa que esta pérdida sería mucho mayor si no fuera por el **INSL3,** producido por las células intersticiales de Leydig, que protege de la apoptosis a las células espermatogénicas.

Correlaciones clínicas

La hormona **pseudoinsulina 3** es un producto del gen *ISNL3*. En los hombres parece que no solo evita que las células espermatogénicas entren en apoptosis, sino también en el desarrollo embrionario durante el descenso de los testículos, donde el INSL3 controla el tamaño y desarrollo de los gobernáculos ayudando a colocar los testículos en el saco escrotal. Se ha demostrado en ciertos casos que mutaciones en el gen *ISNL3* generan criptorquidia.

La **testosterona** también es necesaria para la aparición y el mantenimiento de las características sexuales secundarias masculinas, así como para el normal funcionamiento de las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales. Las células que requieren testosterona poseen **5α-reductasa,** la enzima que convierte la testosterona en su forma más activa, la **dihidrotestosterona.**

Conductos genitales

Hay dos categorías de conductos genitales, los localizados dentro de los testículos **(intratesticulares)** y los localizados externamente (**extratesticulares;** tabla 21.1).

Tabla 21.1

Características histológicas y funciones de los conductos genitales masculinos

Conducto	Revestimiento epitelial	Tejidos de soporte	Función
Túbulos rectos	Células de Sertoli en la mitad proximal; epitelio cúbico simple en la mitad distal	Tejido conjuntivo laxo	Transportan los espermatozoides desde los túbulos seminíferos hasta la red testicular
Red testicular	Epitelio cúbico simple	Tejido conjuntivo vascular	Transporta los espermatozoides desde los túbulos rectos hasta los conductillos eferentes
Conductillos eferentes	Grupos de células cúbicas no ciliadas que alternan con células cilíndricas ciliadas	Tejido conjuntivo laxo delgado rodeado por una capa fina de células musculares lisas dispuestas de forma circular	Transportan los espermatozoides desde la red testicular hasta el conducto del epidídimo

Conducto del epidídimo	Epitelio pseudoestratificado compuesto por células basales bajas y células principales altas (con estereocilios)	Tejido conjuntivo laxo delgado rodeado de una capa fina de células musculares lisas dispuestas de forma circular	Transporta los espermatozoides desde los conductillos eferentes hasta el conducto deferente
Conducto (vaso) deferente	Epitelio cilíndrico pseudoestratificado estereociliado	Tejido conjuntivo fibroelástico laxo; cubierta amplia de músculo liso en tres capas: longitudinal *interna* y *externa*, y circular *intermedia*	Libera los espermatozoides desde la cola del epidídimo hasta el conducto eyaculador
Conducto eyaculador	Epitelio cilíndrico simple	Tejido conjuntivo subepitelial plegado que da a la luz un aspecto irregular; sin músculo liso	Libera los espermatozoides y el líquido seminal a la uretra prostática en el conducto seminal

Conductos genitales intratesticulares

Los conductos genitales localizados en los testículos conectan los túbulos seminíferos con el epidídimo. Estos conductos intratesticulares son los túbulos rectos y la red testicular (v. fig. 21.2).

Túbulos rectos

Los túbulos rectos transportan los espermatozoides desde los túbulos seminíferos hacia la red testicular.

Los **túbulos rectos** son tubos rectilíneos cortos, revestidos por células de Sertoli en su primera mitad, cerca del túbulo seminífero, y por un epitelio cúbico simple en la segunda mitad, cerca de la red testicular. Las células cúbicas tienen microvellosidades cortas y gruesas, y la mayoría poseen un único flagelo. Los túbulos rectos se continúan con los túbulos seminíferos y transportan los espermatozoides a la red testicular.

Red testicular (rete testis)

Los espermatozoides inmaduros pasan desde los túbulos rectos hasta la red testicular, que son espacios laberínticos revestidos por un epitelio cúbico.

La **red testicular** consta de espacios laberínticos revestidos por un epitelio cúbico simple en el mediastino testicular. Estas células cúbicas, que son similares a las de los túbulos rectos, tienen numerosas microvellosidades cortas con un único flagelo (figs. 21.19 y 21.20).

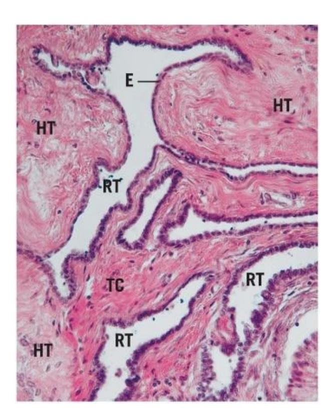


FIG. 21.19 La red testicular (RT) está compuesta de espacios laberínticos revestidos por un epitelio cúbico (E) ciliado simple dentro del hilio testicular (HT). *TC,* tejido conjuntivo (×270).



FIG. 21.20 Micrografía electrónica del epitelio de la red testicular bovina. *CI,* cilio; *CM,* célula mononuclear; *CU,* complejos de unión; *FC,* fibras de colágeno; *ID,* interdigitaciones de los plasmalemas laterales; *LB,* lámina basal; *MF,* miofibroblasto; *N,* núcleo (×19.900). (Tomado de Hees H, Wrobel KH, Elmagd AA, Hees I. The mediastinum of the bovine testis. *Cell Tissue Res.* 1989;255:29-39.)

Conductos genitales extratesticulares

Los conductos genitales extratesticulares los forman los conductillos eferentes, el conducto del epidídimo, el conducto deferente y el conducto eyaculador.

Los **conductos genitales extratesticulares** asociados con cada testículo son los conductillos eferentes, el conducto del epidídimo, el conducto (vaso) deferente y el conducto eyaculador (v. fig. 21.1). El epidídimo secreta numerosos factores que, de manera desconocida, facilitan la maduración de los espermatozoides. Como se comentó anteriormente, los espermatozoides no pueden fecundar un ovocito secundario hasta que acontece su **capacitación,** un proceso desencadenado por las secreciones producidas en el aparato genital femenino (v. cap. 20).

Epidídimo

Los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo forman el epidídimo.

Cada **epidídimo** está formado por los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo.

Conductillos eferentes

Los conductillos eferentes se interponen entre la red testicular y el conducto del epidídimo.

Los **conductillos eferentes** (10 o 20) son túbulos cortos que drenan los espermatozoides desde la red testicular y penetran la túnica albugínea del testículo para conducir el esperma hasta el conducto del epidídimo (v. fig. 21.2). Por tanto, los conductillos eferentes confluyen con el conducto del epidídimo en este punto.

El revestimiento epitelial simple de la luz de cada conductillo consiste en parches de **células cúbicas no ciliadas** que alternan con regiones de **células cilíndricas ciliadas.** Las agrupaciones sucesivas de células epiteliales bajas y altas dan un característico aspecto festoneado a la luz de los conductillos eferentes (figs. 21.21 y 21.22). Las células cúbicas tienen una elevada dotación lisosomal y su plasmalema apical presenta numerosas invaginaciones indicativas de endocitosis. Se cree que estas células **reabsorben** la mayor parte del líquido luminal elaborado por las células de Sertoli del túbulo seminífero. Los cilios de las células cilíndricas probablemente desplazan los espermatozoides hacia el epidídimo. En ocasiones también hay células madre dispersas entre las células cúbicas y cilíndricas. Estas células madre son responsables de originar células cúbicas o cilíndricas nuevas para mantener una población epitelial constante.

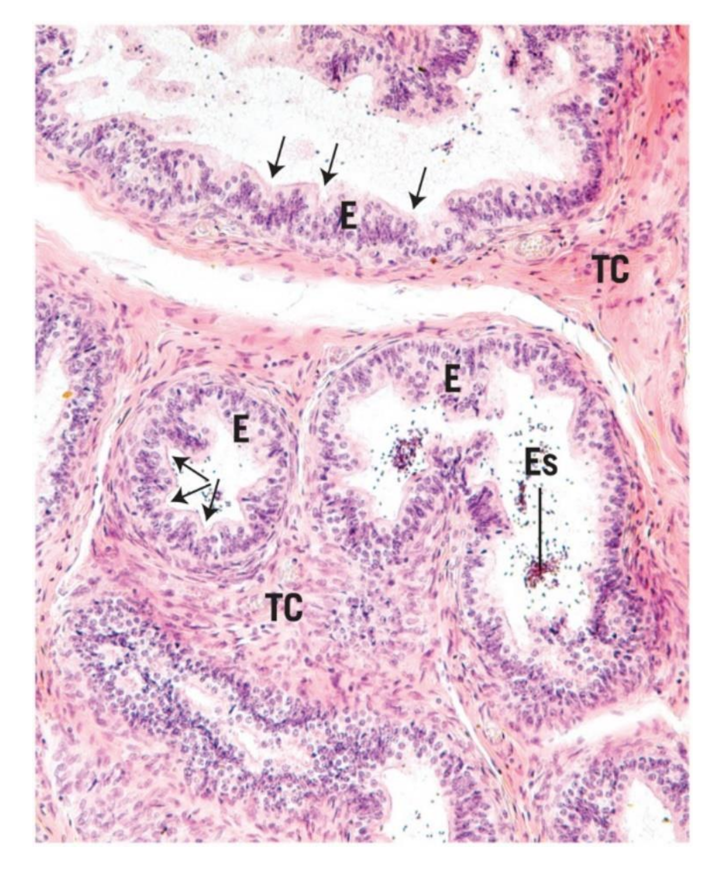


FIG. 21.21 Los conductillos eferentes están cubiertos por un epitelio (E) simple, compuesto fundamentalmente de dos tipos de células, grupos de células cilíndricas ciliadas alternando con grupos de células cúbicas no ciliadas, con la presencia ocasional de células madre. Esta alteración en las formas de la célula es la responsable del aspecto festoneado *(flechas)* del epitelio. Las luces de los conductillos eferentes están ocupadas por espermatozoides (Es) suspendidos en un líquido sintetizado y secretado por las células de Sertoli del túbulo seminífero. Las paredes del tejido conjuntivo (TC) de los conductillos eferentes poseen fibras musculares lisas que, junto con los cilios de las células cilíndricas, propulsan los espermatozoides hacia el epidídimo (×132).

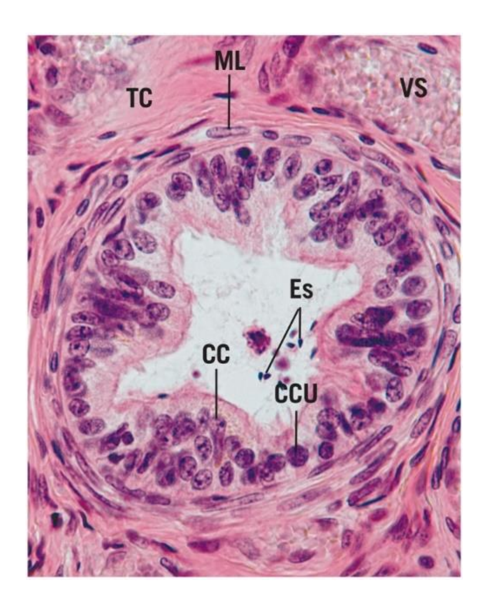


FIG. 21.22 Micrografía a aumento medio de un corte transversal de un conductillo eferente que muestra el tejido conjuntivo (TC) vascular (VS) que rodea los conductillos, así como las células musculares lisas (ML) de la pared de los conductillos eferentes. Las células cilíndricas (CC) altas del epitelio de los conductillos eferentes poseen núcleos elongados, mientras que las células cúbicas (CCU) bajas tienen núcleos redondos. Obsérvese la presencia de espermatozoides (Es) en la luz del conductillo (×270).

El epitelio simple se asienta sobre una lámina basal que lo separa de la pared de tejido conjuntivo laxo y fino de cada conductillo. El tejido conjuntivo está rodeado por una capa fina de músculo liso cuyas células están dispuestas de forma circular y, mediante contracciones rítmicas, ayudan a impulsar su contenido luminal hacia el epidídimo.

Conducto del epidídimo

El conducto del epidídimo es un tubo largo y fino, muy enrollado, compuesto por tres regiones: cabeza, cuerpo y cola.

El **conducto del epidídimo** es un tubo largo y delgado (de 4-6 m de longitud), muy enrollado, que se encuentra plegado en un espacio de solo 5 cm de longitud en la cara posterior del testículo (v. fig. 21.2). El epidídimo puede subdividirse en tres regiones: cabeza, cuerpo y cola. La cabeza, formada por la unión de los 10-20 conductillos eferentes, está muy enrollada y se continúa con el cuerpo, igualmente retorcido. La porción distal de la cola, que almacena los espermatozoides durante un corto tiempo, pierde sus circunvoluciones a medida que se continúa con el conducto deferente.

La luz del epidídimo está revestida por un **epitelio pseudoestratificado,** compuesto por dos tipos de células (figs. 21.23 a 21.25):

- **Células basales bajas:** piramidales a poliédricas. Tienen un núcleo redondeado en que las grandes acumulaciones de heterocromatina dan un aspecto denso a su estructura. El escaso citoplasma es relativamente claro, con una relativa escasez de orgánulos. Se cree que las células basales funcionan como células madre, se regeneran a sí mismas y generan las células principales según sea necesario.
- **Células principales altas:** tienen núcleos ovalados irregulares con uno o dos nucléolos grandes. Estos núcleos son mucho más pálidos que los de las células basales y se localizan basalmente en la célula.

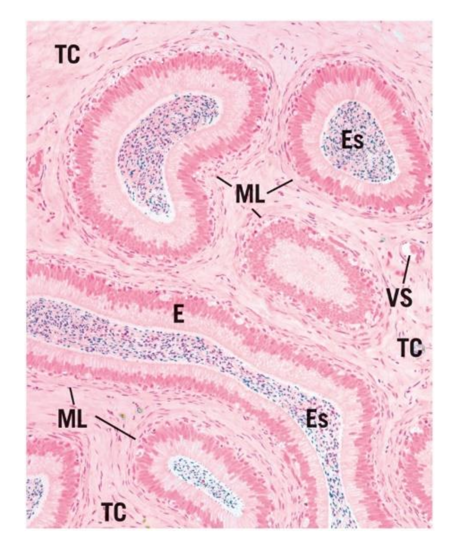


FIG. 21.23 El epitelio (E) pseudoestratificado del epidídimo reviste su luz llena de espermatozoides (Es) y la pared del epidídimo posee una capa muscular lisa (ML) bien desarrollada que se fusiona con el tejido conjuntivo (TC), el cual une a este tubo fino y muy largo a la túnica albugínea del testículo. *VS,* vasos sanguíneos (×132).

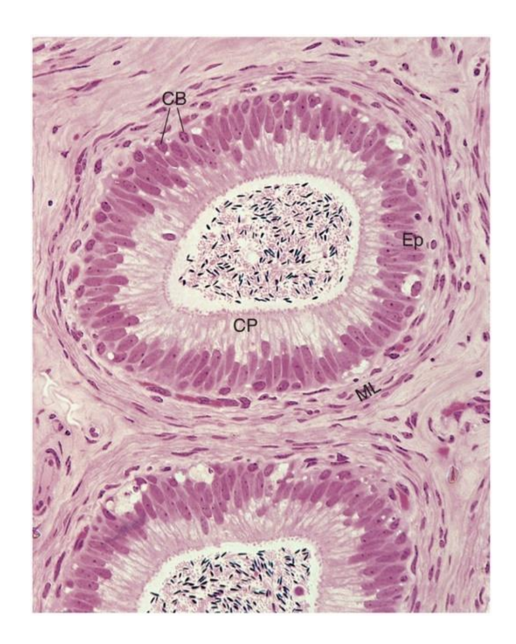


FIG. 21.24 Micrografía del epidídimo de un mono que muestra el músculo liso (ML), las células principales (CP), el epitelio (Ep) y las células basales (CB) (×270).

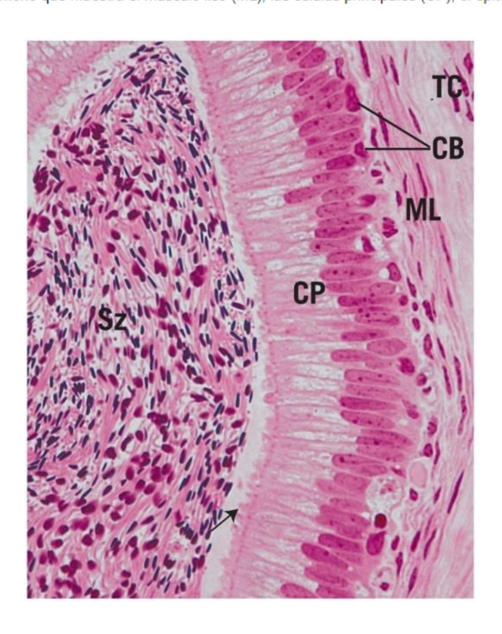


FIG. 21.25 Micrografía a gran aumento del epidídimo que muestra los dos tipos de células del epitelio pseudoestratificado, las células basales (CB) cortas y las células principales (CP) *(flecha)* altas y estereociliadas. Obsérvese la luz llena de espermatozoides, así como las células musculares lisas (ML) localizadas en la pared del epidídimo, inmediatamente por debajo de un tejido conjuntivo muy delgado parecido a la lámina propia. Amplios elementos de tejido conjuntivo (TC) unen el epidídimo a la túnica albugínea del testículo (×540).

El citoplasma de la célula principal contiene abundante RER localizado entre el núcleo y el plasmalema basal. El citoplasma también tiene un gran aparato de Golgi, situado supranuclearmente, y abundante REL localizado apicalmente, endolisosomas y cuerpos multivesiculares. La membrana plasmática apical de las células principales presenta abundantes vesículas pinocíticas y cubiertas en las bases de los muchos **estereocilios** que se proyectan a la luz del epidídimo. Estas extensiones celulares largas y ramificadas son agrupaciones de microvellosidades no móviles que parecen formar aglomerados, ya que se adhieren entre sí.

Las células principales reabsorben el líquido luminal por endocitosis a través de las vesículas pinocíticas y lo transportan a los endolisosomas para su eliminación. Adicionalmente, estas células fagocitan restos del citoplasma de las espermátidas que no fueron eliminados por las células de Sertoli. Las células principales también sintetizan **glicerofosfocolina,** una glicoproteína que inhibe la capacitación del espermatozoide e impide que fecunde un ovocito secundario hasta que el esperma entre en el aparato genital femenino. La elevada concentración del **péptido promotor de la fecundación** (**FPP,** *fertilization promoting peptide*) también impide que el espermatozoide se capacite hasta que alcance el aparato reproductor femenino, donde se diluye la concentración de FPP.

Una membrana basal separa el epitelio del epidídimo de las células musculares lisas dispuestas circularmente cuyas **contracciones peristálticas** ayudan a conducir los espermatozoides al conducto deferente. La capa muscular lisa aumenta de grosor desde la cabeza del epidídimo hasta el cuerpo, donde se añade una segunda capa de células musculares lisas, dispuestas más o menos longitudinalmente, entre la membrana basal y la capa muscular lisa circular. Esta segunda capa muscular lisa está mejor definida en el inicio de la cola del conducto del epidídimo. En la porción distal de la cola del conducto del epidídimo se añade una tercera capa muscular lisa dispuesta longitudinalmente, de modo que hay una capa muscular interna y otra externa orientadas longitudinalmente y una capa circular intermedia intercalada. Estas capas musculares lisas encajan con las del conducto deferente.

Una capa de tejido conjuntivo periférica a las células musculares lisas mantiene el epidídimo plegado y unido a la túnica albugínea de los testículos.

Conducto deferente (vaso deferente)

El conducto deferente (también conocido como vaso deferente) es un tubo muscular que transporta los espermatozoides desde la cola del epidídimo hasta el conducto eyaculador.

Cada **conducto deferente** (también conocido como ***vaso deferente***) es un tubo muscular de pared gruesa con una pequeña luz irregular que transporta los espermatozoides desde la cola del epidídimo hasta el conducto eyaculador (v. figs. 21.1 y 21.2). Como ya se ha indicado, el conducto deferente va acompañado por la arteria espermática, un plexo nervioso espermático, vasos linfáticos y el plexo venoso pampiniforme para formar el **cordón espermático.** El músculo cremáster, fibras musculares derivadas del músculo oblicuo interno, se origina a partir del ligamento inguinal. Forman largos haces fibrosos que rodean el cordón espermático, se entrelazan con una capa aponeurótica conocida como vaina del cremáster, se extienden lo más hacia abajo que pueden y se unen a la túnica vaginal de los testículos. Este músculo actúa atrayendo los testículos hacia la pared del cuerpo cuando la persona tiene frío o cuando experimenta temor.

El **epitelio pseudoestratificado cilíndrico estereociliado** del conducto deferente es similar al del epidídimo, aunque las células principales son más cortas. La lámina basal separa el epitelio del tejido conjuntivo fibroelástico laxo subyacente, que tiene numerosos pliegues, lo que hace que la luz sea irregular. La cubierta de músculo liso grueso que rodea el tejido conjuntivo está compuesta de tres capas: las capas longitudinales interna y externa, y una capa circular intermedia. La cubierta de músculo liso está revestida por una capa fina de tejido conjuntivo fibroelástico laxo (figs. 21.26 y 21.27).

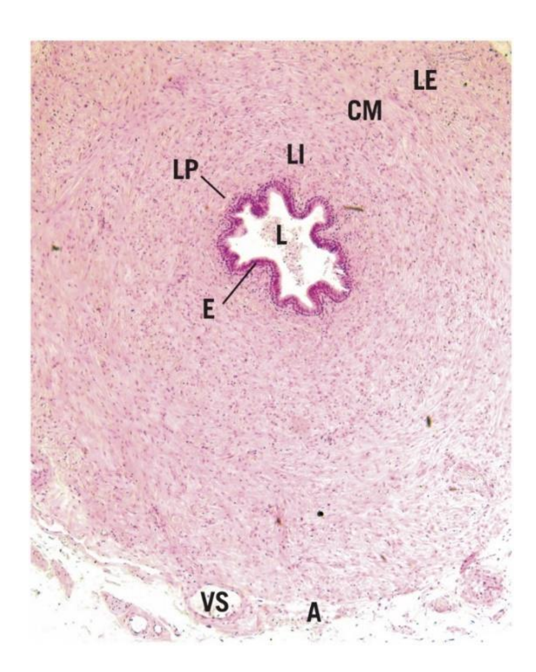


FIG. 21.26 La luz (L) del conducto deferente humano está revestido por un epitelio (E) cilíndrico pseudoestratificado y por una delgada lámina propia (LP) que forma pliegues. La cubierta muscular gruesa del conducto deferente está compuesta por tres capas de músculo liso: longitudinal interna (LI), circular media (CM) y longitudinal externa (LE). La adventicia (A) que rodea la capa longitudinal externa del músculo liso transporta vasos sanguíneos (VS) del conducto deferente (×56).

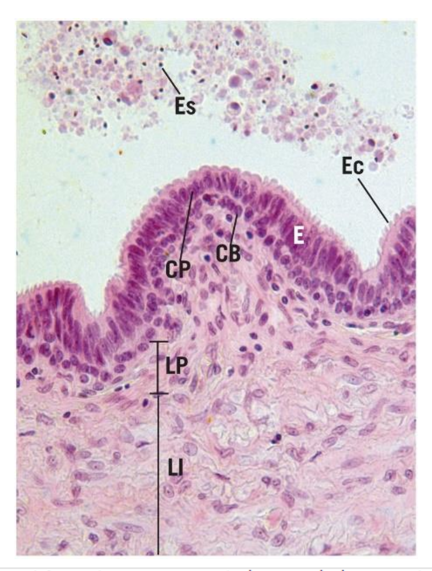


FIG. 21.27 Micrografía a aumento medio del conducto deferente humano que muestra la presencia de espermatozoides (Es) en su luz y los dos tipos de células de su revestimiento epitelial (E): las células principales (CP) altas estereociliadas (Ec) y las células basales (CB) bajas. Obsérvense el tejido conjuntivo laxo que constituye la lámina propia (LP) y la capa longitudinal interna (LI) de la cubierta de músculo liso (×270).

Correlaciones clínicas

Puesto que el conducto deferente tiene una pared muscular de 1 mm de grosor, se percibe fácilmente a través de la piel del escroto como un túbulo enrollado denso. La vasectomía (extirpación quirúrgica de parte del conducto deferente) se realiza a través de una pequeña incisión en el saco escrotal para esterilizar al hombre.

La terminación dilatada de cada conducto deferente, conocida como **ampolla,** tiene un epitelio engrosado muy plegado. A medida que la ampolla se aproxima a la glándula prostática, se une a la vesícula seminal. La continuación de la unión de la ampolla con la vesícula seminal se llama **conducto eyaculador.**

Conducto eyaculador

La ampolla del conducto deferente se une con la vesícula seminal formando el conducto eyaculador, el cual entra en la glándula prostática y se abre a la uretra prostática.

Cada **conducto eyaculador** es un tubo recto y corto que penetra en el cuerpo de la glándula prostática que lo rodea (v. fig. 21.1). El conducto eyaculador termina atravesando la cara posterior de la uretra prostática en el **colículo seminal.** La luz del conducto eyaculador está revestida por un epitelio cilíndrico simple. El tejido conjuntivo subepitelial está plegado, una característica que le confiere el aspecto irregular de su luz. El conducto eyaculador no tiene músculo liso en su pared.

Glándulas genitales accesorias

El aparato reproductor masculino tiene cinco **glándulas accesorias:** las vesículas seminales pares, la glándula prostática única y las glándulas bulbouretrales pares (v. fig. 21.1).

Vesículas seminales

Las vesículas seminales pares, localizadas adyacentes a la pared posterior de la glándula prostática, secretan un líquido viscoso que constituye un 70% del eyaculado.

Las **vesículas seminales** son dos estructuras tubulares muy enrolladas de unos 15 cm de longitud. Se localizan entre la cara posterior del cuello de la vejiga urinaria y de la glándula prostática, y confluyen en la ampolla del conducto deferente, inmediatamente por encima de la próstata.

La mucosa de las vesículas seminales está muy plegada formando fondos de saco laberínticos que, vistas en tres dimensiones, se abren a una luz central. La luz está revestida por un **epitelio cilíndrico pseudoestratificado** compuesto por células basales cortas y células cilíndricas bajas (figs. 21.28 y 21.29).

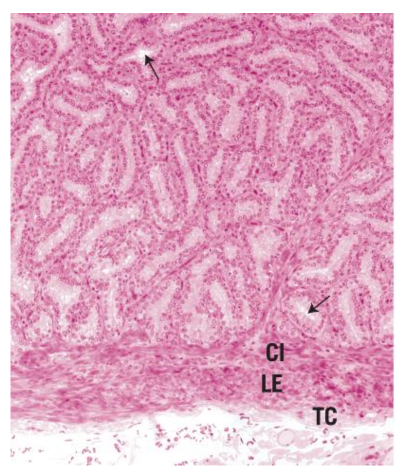


FIG. 21.28 Micrografía a bajo aumento de una vesícula seminal de mono que muestra varios cortes oblicuos y transversales *(flechas)* de esta glándula sumamente contorneada. Obsérvense las capas musculares lisas circular interna (CI) y longitudinal externa (LE) rodeadas de tejido conjuntivo (TC) fibroelástico laxo (×132).

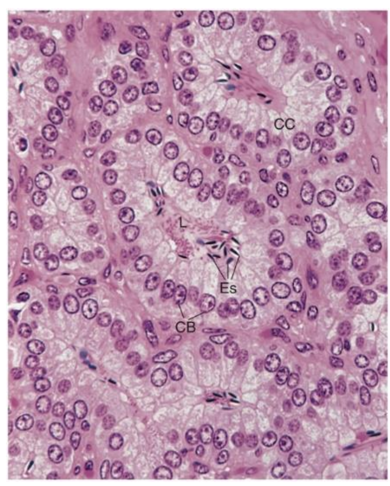


FIG. 21.29 Micrografía de la vesícula seminal de un mono que muestra los espermatozoides (Es), la luz (L), las células basales (CB) y las células cilíndricas (CC) (×270).

Cada **célula cilíndrica** baja tiene numerosas microvellosidades cortas y un único flagelo que proyecta hacia la luz de la glándula. El citoplasma de estas células presenta RER, aparato de Golgi, numerosas mitocondrias, algunas gotas lipídicas y de **pigmento lipocrómico,** y abundantes gránulos secretores. La altura de las células varía en función de las concentraciones de testosterona en sangre. El tejido conjuntivo subepitelial es **fibroelástico** y está rodeado por células musculares lisas dispuestas en una capa circular interna y una capa longitudinal externa. La **cubierta de músculo liso** está rodeada a su vez por una capa ligera de tejido conjuntivo fibroelástico.

En el pasado se creyó que las vesículas seminales almacenaban los espermatozoides, algunos de los cuales están siempre presentes en la luz de esta glándula. Ahora se sabe que estas glándulas producen un **líquido seminal rico en fructosa,** amarillento y viscoso, que constituye el 60% del volumen del semen. Aunque el líquido seminal también contiene aminoácidos, citratos, prostaglandinas y proteínas, el principal constituyente es la fructosa, porque es la fuente de energía para los espermatozoides. El color amarillo pálido característico del semen se debe al pigmento lipocrómico liberado por las vesículas seminales.

Glándula prostática

La glándula prostática, que rodea una porción de la uretra, secreta fosfatasa ácida, fibrinolisina y ácido cítrico directamente a la luz de la uretra.

La **glándula prostática,** la mayor de las glándulas accesorias, está atravesada por la uretra y los conductos eyaculadores (figs. 21.30 a 21.32). La **cápsula** delgada de la glándula está compuesta de un tejido conjuntivo colágeno denso e irregular muy vascularizado intercalado con **células musculares lisas.** El **estroma** de tejido conjuntivo de la glándula procede de la cápsula y está enriquecido con fibras musculares lisas, además de sus células de tejido conjuntivo normales.

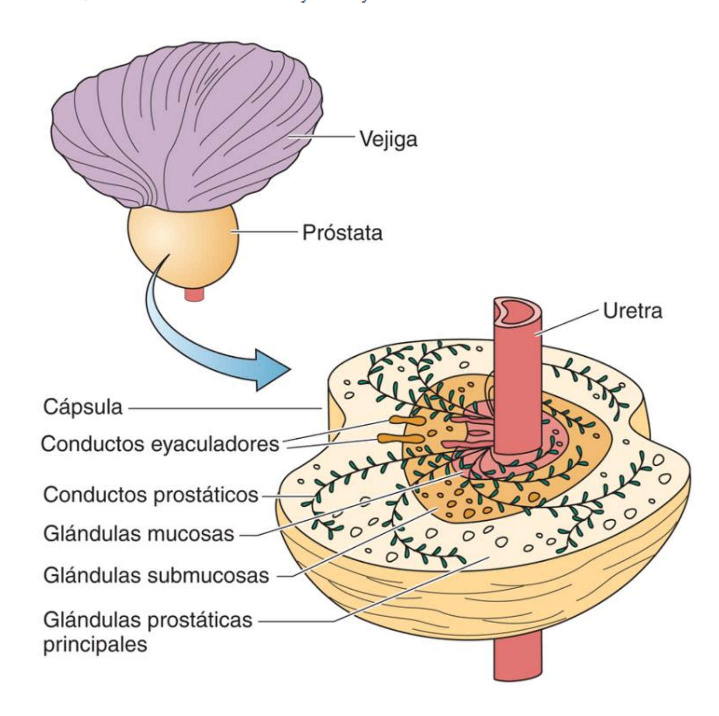


FIG. 21.30 Diagrama esquemático de la glándula prostática humana que ilustra las glándulas mucosas, submucosas y prostáticas principales.

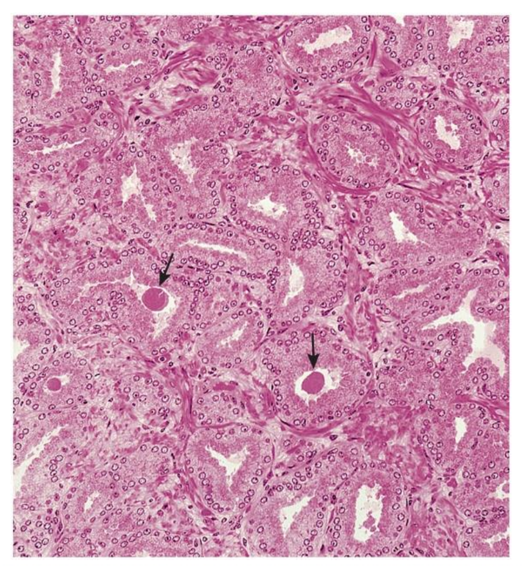


FIG. 21.31 Micrografía de la glándula prostática de un mono (×132). Las *flechas* representan concreciones prostáticas.



FIG. 21.32 Micrografía a gran aumento de la glándula prostática que muestra la presencia de concreciones prostáticas (Cp) en la luz (L) de la glándula. El epitelio está compuesto por un epitelio simple a pseudoestratificado con dos tipos de células: células basales (CB) y células principales (CP). Obsérvese que algunas de las células principales poseen protrusiones en forma de cúpula (C) que sobresalen a la luz. *VS,* vasos sanguíneos (×540).

La glándula prostática es un conglomerado de entre 30 y 50 **glándulas tubuloacinares compuestas** individuales que se disponen en tres capas concéntricas bien delimitadas:

- Mucosa.
- Submucosa.
- Principal.

Cada glándula tubuloacinar tiene su propio conducto que transporta su producto secretor a la uretra prostática.

Las **glándulas mucosas** están más próximas a la uretra y, por tanto, son las más pequeñas. Las **glándulas submucosas** son periféricas a las glándulas mucosas; en consecuencia, son más grandes que las glándulas mucosas. Las más grandes y numerosas son las **glándulas principales,** más periféricas, que componen la mayor parte del volumen de la próstata.

Los componentes de la glándula prostática están revestidos por un **epitelio simple** o **cilíndrico pseudoestratificado** (v. figs. 21.31 y 21.32), cuyas células contienen los orgánulos responsables de la síntesis y empaquetamiento de las proteínas. De ahí que estas células tengan un RER abundante, un gran aparato de Golgi, numerosos gránulos secretores (fig. 21.33) y muchos lisosomas.

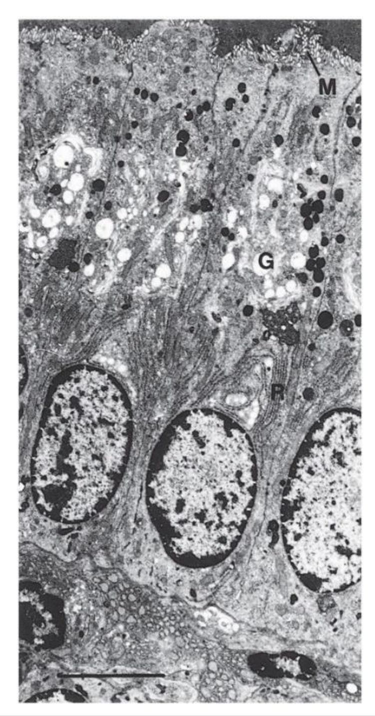


FIG. 21.33 Micrografía electrónica de la glándula prostática del hámster. *G,* aparato de Golgi; *M,* microvellosidades; *R,* retículo endoplasmático rugoso. Barra = 5 µm.
(Tomado de Toma JG, Buzzell GR. Fine structure of the ventral and dorsal lobes of the prostate in a young adult Syrian hamster, *Mesocritetus auratus. Am J Anat.* 1988;181:132-140. Reproducido con autorización de Wiley-Liss, Inc., filial de John Wiley & Sons, Inc.)

La luz de las glándulas tubuloacinares contiene frecuentemente acúmulos de glicoproteínas calcificadas redondas u ovales conocidas como **concreciones prostáticas (cuerpos amiláceos),** cuyo número aumenta con la edad del individuo (v. figs. 21.31 y 21.32) y cuyo significado se desconoce.

La **secreción prostática** constituye un 30% del semen. Es un líquido seroso blanco, rico en lípidos, enzimas proteolíticas, fosfatasa ácida, fibrinolisina y ácido cítrico. La formación, síntesis y liberación de la secreción prostática están reguladas por la **dihidrotestosterona,** la forma activa de la testosterona.

Correlaciones clínicas

A medida que el hombre envejece, el estroma prostático y las glándulas submucosas comienzan a aumentar de tamaño, proceso conocido como **hipertrofia prostática benigna (HPB).** La próstata aumentada de tamaño estrangula parcialmente la luz de la uretra, lo que produce dificultades para orinar. Aproximadamente el 40% de los hombres mayores de 50 años están afectados por esta enfermedad; el porcentaje aumenta al 95% en hombres de 80 años. Se ha sugerido, basándose en algunos estudios clínicos en pacientes con HPB que comían de 5 a 15 g de semillas de calabaza cada día, que el aceite de estas semillas mejoraba sus síntomas al reducir tanto la frecuencia urinaria nocturna como las pérdidas urinarias.

La segunda causa más frecuente de cáncer masculino es el **adenocarcinoma de próstata,** que afecta aproximadamente al 30% de los hombres mayores de 75 años. A menudo, las células cancerosas entran en el sistema circulatorio y metastatizan al hueso. Se ha desarrollado una prueba sencilla en sangre para el **antígeno prostático específico** (**PSA,** *prostatic-specific antigen),* que permite la detección precoz del adenocarcinoma prostático. Aunque el crecimiento tumoral puede detectarse mediante palpación digital a través del recto, para confirmarlo se requiere una biopsia. La cirugía o la radioterapia son los tratamientos habituales, pero no sin posibles efectos colaterales, como impotencia e incontinencia.

Glándulas bulbouretrales

La glándulas bulbouretrales pares, localizadas en la raíz del pene, secretan una solución lubricante deslizante directamente a la uretra.

Las **glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper)** son pequeñas (de 3-5 mm de diámetro) y se localizan en la base del pene, inmediatamente en el inicio de la uretra membranosa (v. fig. 21.1). Su cápsula fibroelástica contiene fibroblastos, células musculares lisas y fibras musculares esqueléticas procedentes de los músculos del diafragma urogenital. Los tabiques de la cápsula dividen cada glándula en varios lóbulos. El epitelio de estas glándulas tubuloacinares compuestas varía desde **cúbico hasta cilíndrico simple.**

La secreción producida por las glándulas bulbouretrales es un líquido denso que contiene galactosa y ácido siálico, probablemente con una función lubricante de la luz de la uretra. Durante el proceso de eyaculación, este líquido viscoso precede al resto del semen.

Histofisiología de las glándulas genitales accesorias

Las glándulas bulbouretrales producen un líquido resbaladizo que lubrica el revestimiento de la uretra. Es la primera de las secreciones glandulares que se libera tras la erección del pene. Inmediatamente antes de la eyaculación, se descargan a la uretra las secreciones prostáticas, así como los espermatozoides de la ampolla del conducto deferente. Las secreciones prostáticas aparentemente ayudan a los espermatozoides a adquirir motilidad. Las últimas secreciones se originan en las vesículas seminales y son las responsables de un aumento significativo en el volumen del semen. Su líquido rico en fructosa es utilizado por los espermatozoides para obtener energía.

El eyaculado, conocido como ***semen,*** consta de las secreciones de las glándulas accesorias y alrededor de 200-400 millones de espermatozoides. En el ser humano tiene un volumen de unos 3,5 ml con un pH cercano a 7,5 debido a la acción amortiguadora de las secreciones prostáticas.

Pene

El pene funciona como órgano excretor de la orina y como órgano copulador para el depósito de los espermatozoides en el aparato reproductor femenino.

El **pene** está compuesto por tres columnas de **tejido eréctil,** cada una de ellas incluida en su propia cápsula de tejido conjuntivo fibroso denso, la **túnica albugínea** (fig. 21.34).

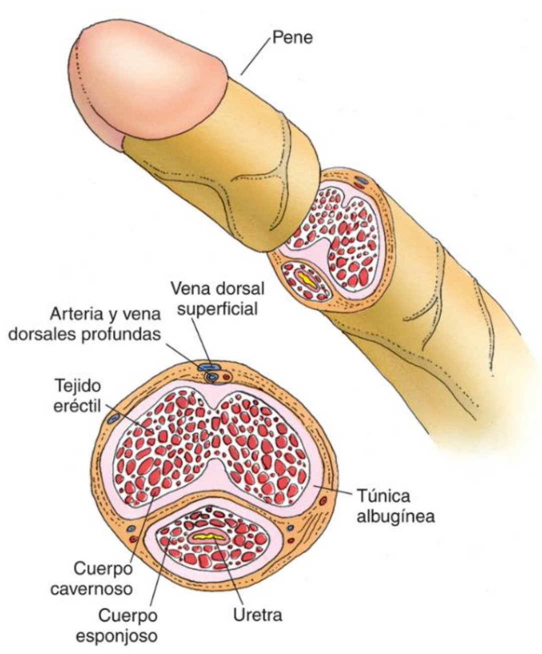


FIG. 21.34 Ilustración esquemática del pene en sección transversal.

Dos de las columnas de tejido eréctil, los **cuerpos cavernosos,** se sitúan posteriormente; sus túnicas albugíneas son discontinuas en algunas zonas, lo que permite la comunicación entre el tejido eréctil. La tercera columna de tejido eréctil, el **cuerpo esponjoso,** se sitúa anteriormente. Dado que el cuerpo esponjoso aloja la porción peniana de la uretra (v. cap. 19), también se llama **cuerpo cavernoso uretral.** El cuerpo esponjoso termina distalmente en una porción bulbosa de mayor tamaño, el **glande del pene** (cabeza del pene). La punta del glande peniano está atravesada en su extremo por la uretra en forma de una hendidura vertical.

Los tres cuerpos están rodeados por una vaina común de tejido conjuntivo laxo, sin hipodermis y recubiertos por piel delgada. La piel de la porción proximal del pene tiene un grueso pelo púbico y numerosas glándulas sudoríparas y sebáceas. La porción distal del pene no tiene pelo y contiene unas pocas glándulas sudoríparas. La piel se continua distal al glande para formar una vaina retráctil, el **prepucio,** que está revestido por una membrana mucosa consistente en un epitelio plano (escamoso) estratificado no queratinizado humidificado. Cuando se circuncida a un individuo, es el prepucio el que se extirpa.

Correlaciones clínicas

1. La circuncisión de los adultos parece alterar el microbioma del glande del pene, al reducir la población anaerobia residente y sustituirla por microorganismos aerobios, ya que la extirpación del prepucio elimina el entorno anaerobio, cálido y húmedo que está presente por debajo del prepucio. No se sabe si este factor explica la reducción de un 50% a un 60% en la aparición del VIH en los hombres circuncidados recientemente.
2. En ocasiones, en los varones no circuncidados, el extremo distal del prepucio puede constreñirse y causar un cuadro conocido como fimosis, de modo que, durante la erección, el glande del pene no puede adaptarse a través de la apertura del prepucio, generando un dolor considerable e incluso desgarros tisulares. Es posible aliviar el cuadro aplicando cremas tópicas de esteroides. Sin embargo, si esta medida no consigue estirar al prepucio, el tratamiento de elección es entonces la circuncisión, por la que se extirpa quirúrgicamente el prepucio para que deje de interferir con la erección.
3. La parafimosis es un cuadro sumamente raro en que el prepucio constreñido queda atrapado, de modo que no puede traccionarse sobre el glande del pene. Si no se alivia y el prepucio constreñido empieza a estrangular la circulación del glande, puede tener consecuencias extremadamente graves, incluida la gangrena. Por lo tanto, una persona afectada de parafimosis debe ser tratada lo antes posible por un médico, en cuestión de 1-2 h, para poder aliviar la constricción.

Estructura del tejido eréctil

Los espacios vasculares de los tejidos eréctiles se ingurgitan de sangre y causan la erección del pene.

El tejido eréctil del pene contiene numerosos espacios de forma variable, revestidos por endotelio, que están separados entre sí por trabéculas de tejido conjuntivo y células musculares lisas (figs. 21.35 y 21.36). Los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos son más grandes en el centro y más pequeños en la periferia, cerca de la túnica albugínea. Sin embargo, los espacios vasculares del cuerpo esponjoso son de tamaño similar en toda su extensión. Las trabéculas del cuerpo esponjoso contienen más fibras elásticas y menos células musculares lisas que las de los cuerpos cavernosos.

Los tejidos eréctiles de los cuerpos cavernosos reciben sangre de las ramas de las **arterias profunda** y **dorsal del pene** (v. fig. 21.36). Estas ramas penetran por las paredes de las trabéculas del tejido eréctil y forman plexos capilares que envían flujo sanguíneo a los espacios vasculares, o bien arterias enrolladas **(arterias helicoidales),** que son fuentes importantes de sangre a los espacios vasculares durante la erección del pene.

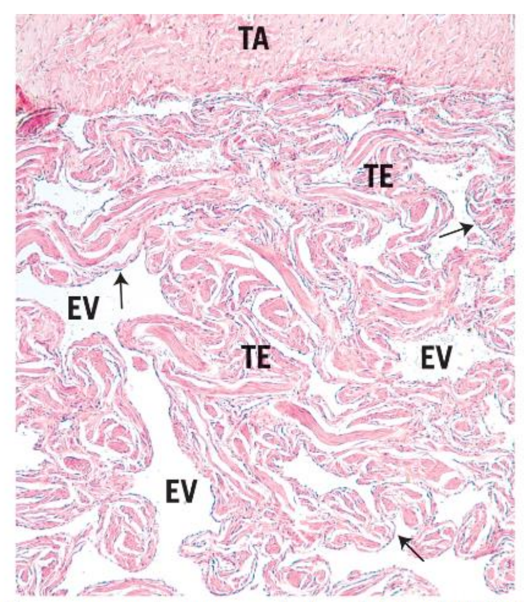


FIG. 21.35 Micrografía a muy bajo aumento del cuerpo cavernoso humano que muestra el revestimiento endotelial *(flechas)* de los espacios vasculares (EV) del tejido eréctil (TE) rodeados por tejido conjuntivo denso e irregular que forma la túnica albugínea (TA) (×56).

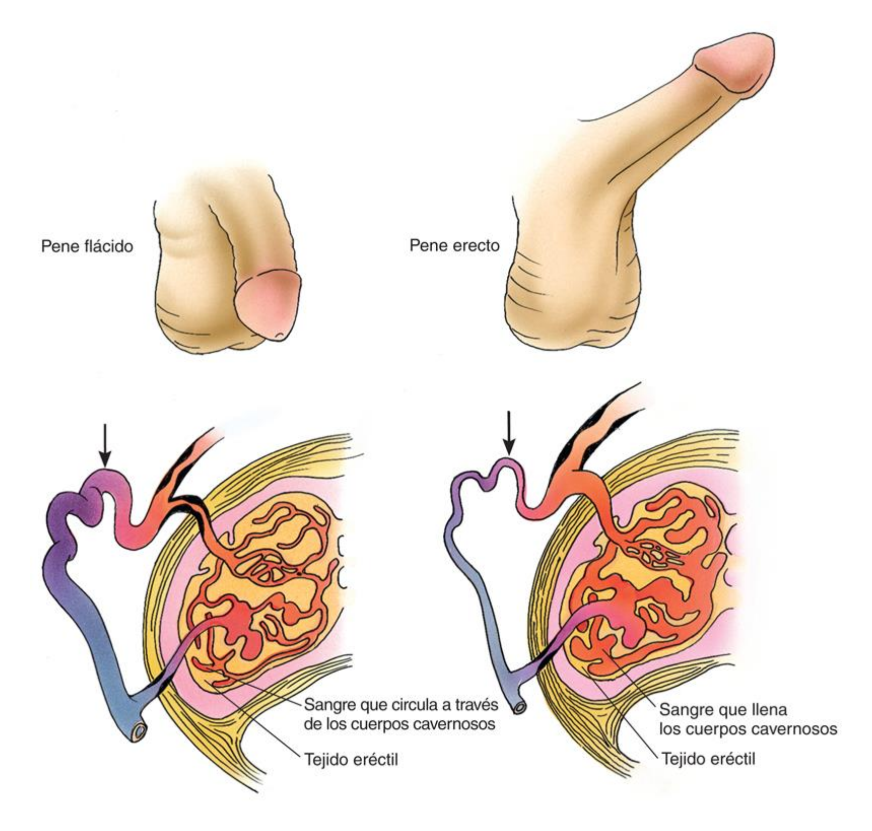


FIG. 21.36 Ilustración esquemática de la circulación en el pene flácido y erecto. La anastomosis arteriovenosa *(flecha)* en el pene flácido es extensa, y deriva el flujo sanguíneo hacia el drenaje venoso. En el pene erecto, la anastomosis arteriovenosa se constriñe y aumenta el flujo sanguíneo en los espacios vasculares del tejido eréctil, lo que hace que el pene adquiera turgencia con la sangre. (Tomado de Conti G. *Acta Anat.* The erection of the human penis and its morphologic vascular basis. 1952;14: 217-262.)

El drenaje venoso se produce a través de tres grupos de venas que confluyen en la **vena dorsal profunda** (v. fig. 21.36). Los tres grupos de venas se originan en la base del glande del pene, la cara posterior de los cuerpos cavernosos y la cara anterior de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso. Además, algunas venas salen del tejido eréctil en la raíz del pene y van al plexo venoso que drena la glándula prostática.

Mecanismos de erección, eyaculación y detumescencia

La erección está controlada por el sistema nervioso parasimpático. Aparece por estimulación sexual, táctil, olfativa, visual, auditiva y/o psicológica. La eyaculación está controlada por el sistema nervioso simpático.

Cuando el pene está flácido, los espacios vasculares del tejido eréctil contienen poca sangre. En este estado, gran parte del flujo sanguíneo arterial se desvía hacia las anastomosis arteriovenosas que conectan las ramas de las arterias profunda y dorsal del pene con las venas que llevan la sangre hasta la vena dorsal profunda (v. fig. 21.36). Por tanto, la mayor parte del flujo sanguíneo evita los espacios vasculares del tejido eréctil.

La **erección** se produce cuando el flujo sanguíneo se desvía a los espacios vasculares de los tejidos eréctiles (los cuerpos cavernosos y, en menos extensión, el cuerpo esponjoso), lo que hace que el pene aumente de tamaño y adquiera turgencia (v. fig. 21.36). Durante la erección, la túnica albugínea que rodea los tejidos eréctiles se estira y disminuye de grosor de 2 a 0,5 mm.

La desviación del flujo sanguíneo que conlleva la erección está controlada por el **sistema nervioso parasimpático** tras la estimulación sexual (p. ej., estímulos táctiles, olfativos, visuales, auditivos y/o psicológicos placenteros). Los impulsos parasimpáticos desencadenan la liberación local de **óxido nítrico,** que causa relajación del músculo liso de las ramas de las arterias profunda y dorsal del pene, aumentando el flujo sanguíneo al órgano. Simultáneamente, las anastomosis arteriovenosas se constriñen y desvían el flujo sanguíneo a las arterias helicoidales del tejido eréctil. A medida que estos espacios se inundan de sangre, el pene aumenta de tamaño y adquiere turgencia, produciendo la erección. Las venas del pene se comprimen y la sangre queda atrapada en los espacios vasculares del tejido eréctil, lo que mantiene el pene en estado de erección (v. fig. 21.36).

Correlaciones clínicas

La **fractura del pene,** es decir, la rotura de la túnica albugínea de uno o los dos cuerpos cavernosos es un cuadro sumamente raro secundario a una masturbación demasiado enérgica o a relaciones sexuales vaginales en las que el pene erecto se somete a una intensa fuerza de flexión. La causa más frecuente de fractura del pene es una relación sexual vaginal en la que la persona receptora de la penetración se coloca encima y no se da cuenta de que el pene está mal alineado y flexionado hasta tal punto que el movimiento genera un dolor considerable. La fractura de pene es un cuadro muy grave, especialmente si la lesión afecta a la uretra, las venas dorsales, las arterias o los nervios. El cirujano debe tratar al paciente lo antes posible.

La estimulación continuada del glande del pene produce la **eyaculación,** la expulsión forzada del **semen** de los conductos genitales masculinos. Cada eyaculado, que en el ser humano tiene un volumen de unos 3,5 ml, consta de las secreciones de las glándulas genitales accesorias y de 200-400 millones de espermatozoides. Después de la erección, las glándulas bulbouretrales liberan un líquido viscoso que lubrica el revestimiento de la uretra. Inmediatamente antes de la eyaculación, la glándula prostática descarga su secreción a la uretra y los espermatozoides de la ampolla de los dos conductos deferentes se liberan a los conductos eyaculadores. Aparentemente, la secreción prostática ayuda a que los espermatozoides adquieran movilidad. La secreción final añadida al semen es un líquido rico en fructosa liberado desde las vesículas seminales que aporta energía a los espermatozoides. Esta secreción constituye gran parte del volumen del eyaculado.

Correlaciones clínicas

1. Un solo eyaculado normal contiene aproximadamente 60-100 millones de espermatozoides por mililitro. Un hombre cuyo esperma contenga menos de 20 millones por mililitro se considera estéril. Es curioso que los hombres que ven más de 20 h de televisión a la semana tienen un recuento espermático un 45% menor que los que no la ven. Además, los que son más activos y hacen ejercicio tienen un recuento espermático un 75% mayor que los que no lo hacen. La causa se desconoce.
2. La incapacidad para conseguir la erección se conoce como **impotencia.** La disfunción eréctil temporal puede ser secundaria a factores psicológicos o tóxicos (p. ej., alcohol), mientras que la impotencia permanente puede estar causada por muchos factores, como lesiones en ciertas regiones del encéfalo y el hipotálamo, así como lesiones medulares, alteraciones de la inervación autónoma, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, diabetes, esclerosis múltiple e incluso trastornos psicológicos.

La eyaculación, al contrario que la erección, está regulada por el **sistema nervioso simpático.** Estos impulsos desencadenan la siguiente secuencia de fenómenos:

- La contracción de los músculos lisos de los conductos y las glándulas genitales accesorias impulsa el semen hacia la uretra.
- El músculo esfínter de la vejiga urinaria se contrae, evitando la liberación de orina (y la entrada de semen a la vejiga).
- El músculo bulboesponjoso que rodea el extremo proximal del cuerpo esponjoso (bulbo del pene) sufre contracciones rítmicas potentes que dan lugar a la expulsión forzada del semen desde la uretra.

La eyaculación se sigue del cese de los impulsos parasimpáticos a la irrigación vascular del pene. Como resultado, la derivación arteriovenosa se reabre, disminuye el flujo sanguíneo a través de las arterias profunda y dorsal del pene, y los espacios vasculares de los tejidos eréctiles se vacían lentamente de sangre a través del drenaje venoso. A medida que la sangre sale de estos espacios vasculares, el pene sufre **detumescencia** y se vuelve flácido.

Correlaciones clínicas

El neurotransmisor **óxido nítrico (NO)** liberado por las células endoteliales de los sinusoides (es decir, los espacios vasculares de los tejidos eréctiles) activa la guanilato ciclasa de las células musculares lisas para producir guanosina monofosfato cíclico (GMPc) a partir de guanosina trifosfato (GTP), relajando las células musculares lisas. La relajación de las células musculares lisas permite la acumulación de sangre en los sinusoides y los vasos aumentados en tamaño comprimen los pequeños canales de retorno venoso que drenan los sinusoides, lo que da lugar a la erección del pene.

Después de la eyaculación, o cuando cesan los impulsos parasimpáticos y se reducen las concentraciones de GMPc, otra enzima, la **fosfodiesterasa,** destruye el GMPc y permite que se produzca de nuevo la contracción del músculo liso, que los sinusoides comiencen a ser drenados y que termine la erección.

Aunque el **sildenafilo (Viagra)** se desarrolló como tratamiento para la insuficiencia cardíaca, se vio que producía erecciones en muchos pacientes. Un estudio posterior mostró que el fármaco bloqueaba la fosfodiesterasa e inhibía la degradación de GMPc, lo que llevaba a la erección.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 21.37 a 21.40.

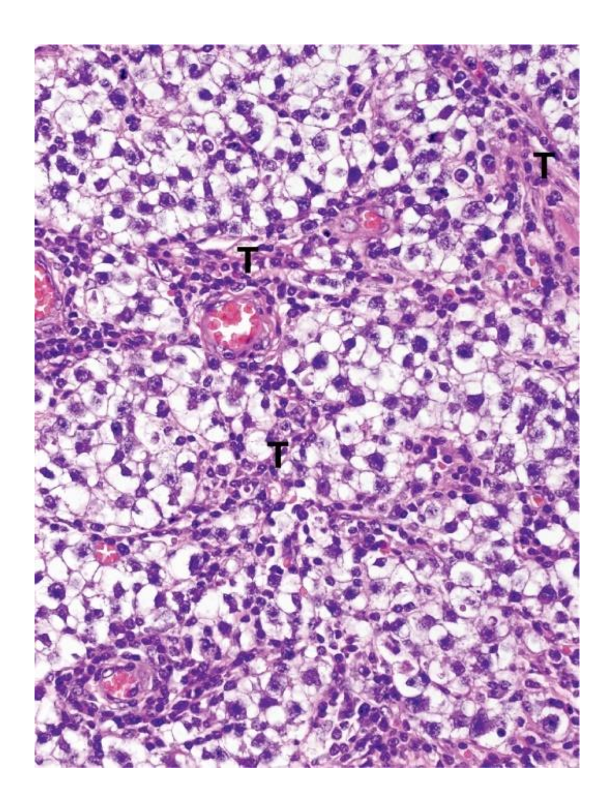


FIG. 21.37 Micrografía de un paciente con un seminoma clásico, el tumor testicular más frecuente. Obsérvese la presencia de agrupaciones de células numerosas de forma poligonal con citoplasma claro. Estas agrupaciones están separadas entre sí por tabiques (T) delgados de tejido conjuntivo. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd GI. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2010:248.)

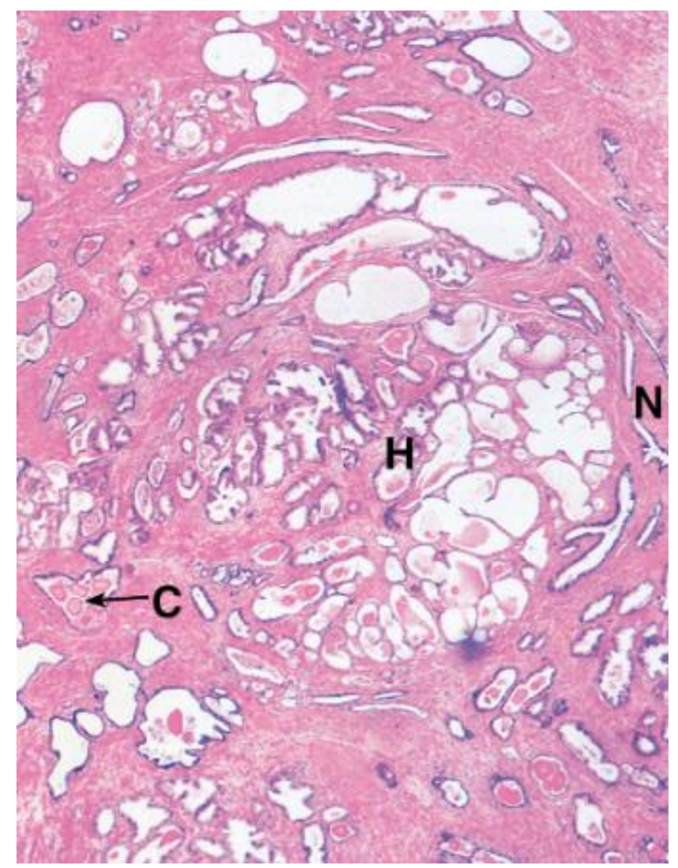


FIG. 21.38 Micrografía de un paciente con hiperplasia prostática benigna. Obsérvese el tejido prostático hiperplásico (H) que comprime el tejido normal (N) en la periferia. Se aprecia también la presencia de cuerpos amiláceos (C) por todo el tejido. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd GI. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:251)

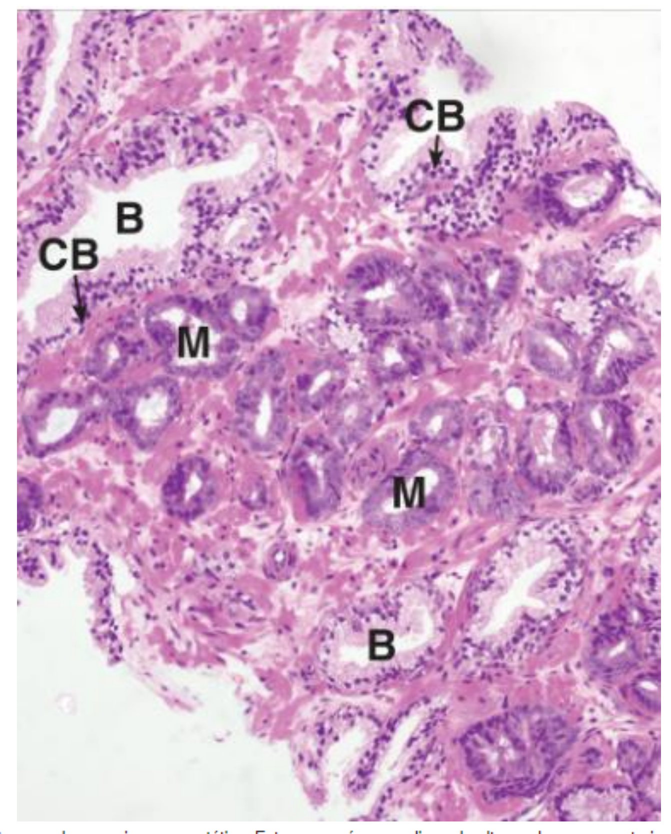


FIG. 21.39 Micrografía de un paciente con adenocarcinoma prostático. Este es un cáncer maligno de alto grado y se caracteriza por la presencia de tejido glandular maligno (M) entremezclado con el tejido glandular benigno (B). Obsérvese que la llamativa capa de células basales (CB) presente en las glándulas benignas está ausente en el tejido maligno. (Reproducido con autorización de Young B, Stewart W, O'Dowd GI. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford:

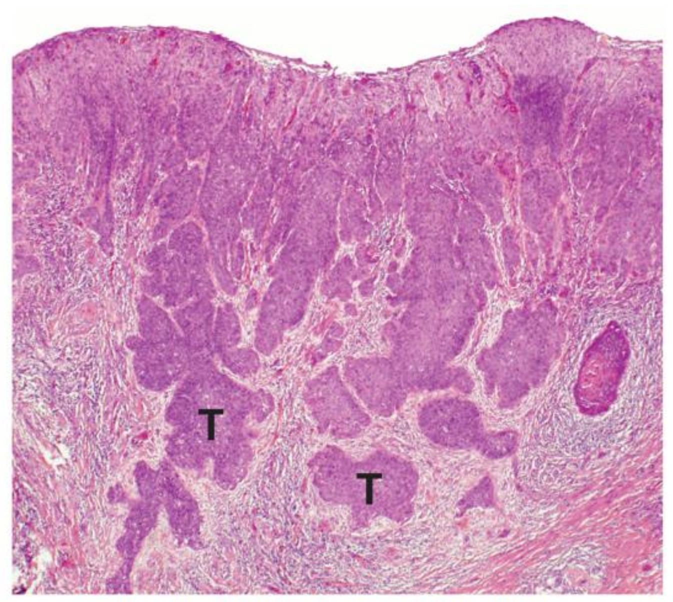


FIG. 21.40 Micrografía de un paciente con carcinoma de células planas (escamosas) del glande del pene. Obsérvese que este carcinoma de células planas queratinizante ha invadido el tejido conjuntivo subyacente, presentando islotes profundos de células tumorales (T) en el glande peniano. (Reproducido con autorización de Young Stewart W, O'Dowd GI. *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology.* 5th ed. Oxford: Churchill Livingstone/Elsevier Limited; 2011:253.)



Instrucciones del laboratorio de histología: aparato reproductor masculino

Testículos

Túbulos seminíferos

Cada testículo tiene una gruesa cápsula de tejido conjuntivo vascularizado que aumenta de grosor en el hilio del testículo. Los tabiques derivados del hilio dividen el testículo en 250 compartimentos, donde cada uno posee de uno a cuatro túbulos seminíferos sumamente enrollados, cuyas luces están tapizadas por el epitelio seminífero (v. fig. 21.3, C, VS, TS, L, ES). A bajo aumento, la cápsula del testículo se observa dividida en una capa de tejido conjuntivo colagenoso denso externa, la túnica albugínea, y una capa más profunda compuesta de tejido conjuntivo vascular laxo, la túnica vascular. Los tabiques que dividen los testículos en compartimentos tienen una buena vascularización. La luz de los túbulos seminíferos está revestida por un epitelio seminífero (v. fig. 21.4, TA, TV, T, VS, L, TS, ES). A gran aumento se aprecia una delgada pared, la túnica propia del túbulo seminífero, donde los perfiles transversales contactan entre sí. La luz del túbulo seminífero está recubierta por un epitelio seminífero compuesto por células de Sertoli y células espermatogénicas en diferentes fases del desarrollo, espermatogonia oscura A, espermatogonia pálida A y espermatogonia de tipo B, y todas ellas descansan sobre la membrana basal dentro del compartimento basal. El compartimento luminal alberga la porción apical de las células de Sertoli junto a espermatocitos primarios y secundarios, espermátidas y espermatozoides. Obsérvese que los espermatocitos secundarios tienen una semivida muy corta. Por lo tanto, rara vez son visibles (v. figs. 21.5 y 21.6, entre *flechas blancas*, L, ES, CS, Ao, Ap, 1S, Ed, Es).

Células intersticiales de Leydig

Como su nombre indica, la túnica vascular que rodea los túbulos seminíferos está ricamente provista de vasos sanguíneos. En el interior de este tejido conjuntivo laxo vascular hay conglomerados de células intersticiales de Leydig que sintetizan y secretan la hormona sexual masculina, la testosterona. Obsérvese que la pared del túbulo seminífero contiene células mioides y que la luz del túbulo seminífero está tapizada por el epitelio seminífero, cuyas células de Sertoli y espermátidas son fácilmente distinguibles (v. fig. 21.14, VS, CI, P, CM, L, CS, Ed). Obsérvese en esta micrografía a gran aumento el conglomerado de células intersticiales de Leydig rodeado de la túnica vascular. Véase la presencia de células mioides en la pared del túbulo seminífero, así como espermatogonias de tipo B, células de Sertoli y espermatocitos primarios del epitelio seminífero (v. fig. 21.15, CL, CM, EB, CS, 1S).

Red testicular *(rete testis)*

Los espacios laberínticos localizados en el hilio testicular, conocido como red testicular, transportan espermatozoides desde los túbulos rectos hasta los conductillos eferentes. La red testicular está revestida de un epitelio cúbico simple ciliado (v. fig. 21.19, HT, RT, E).

Epidídimo

Conductillos eferentes

Los 10-20 conductillos eferentes que drenan a los espermatozoides desde la red testicular están revestidos de un epitelio simple compuesto por zonas de células cúbicas no ciliadas alternadas con otras de células cilíndricas ciliadas que dan a la luz un aspecto festoneado. Las paredes de tejido conjuntivo de los conductillos eferentes poseen numerosas fibras musculares lisas (v. fig. 21.21, Es, E, flechas, TC). A aumento medio de un corte transversal de un conductillo eferente se aprecian en su luz los espermatozoides, así como el epitelio simple compuesto por células cilíndricas altas y células cúbicas cortas. Obsérvense las células musculares lisas intercaladas con elementos de tejido conjuntivo en su pared y los vasos sanguíneos próximos (v. fig. 21.22, Es, CC, CCU, VS).

Conducto epidídimo

Una imagen a bajo aumento del conducto epidídimo muestra que su luz, revestida de un epitelio pseudoestratificado estereociliado, está lleno de espermatozoides. Una membrana basal separa el epitelio de la capa circular de fibras musculares lisas. Elementos de tejido conjuntivo sujetan las regiones plegadas del epidídimo con la túnica albugínea del testículo (v. fig. 21.23, E, Es, ML, TC). A aumento medio se aprecian claramente las células basales cortas y las células principales altas. Obsérvense también las fibras musculares lisas dispuestas circularmente rodeando el epitelio del epidídimo (v. fig. 21.24, CB, CP, ML, Ep). A gran aumento se evidencia el tejido conjuntivo del epidídimo rodeando la capa circular de células musculares lisas. Obsérvese que las células basales cortas y las células principales altas con sus estereocilios constituyen el epitelio del epidídimo y que su luz está llena de espermatozoides (v. fig. 21.25, TC, ML, CB, CP, *flecha*, Es).

Conducto deferente (vaso deferente)

A muy bajo aumento se aprecia cómo la luz del amplio y musculoso conducto deferente muestra pliegues revestidos de epitelio pseudoestratificado debidos al plegamiento de la delgada capa de tejido conjuntivo, la lámina propia. Obsérvese que la gruesa capa muscular se compone de una capa muscular lisa longitudinal interna y externa y otra capa muscular lisa intercalada dispuesta circularmente. La adventicia de tejido conjuntivo laxo está irrigada por vasos sanguíneos (v. fig. 21.26, L, E, LP, LI, LE, CM, A, VS). A aumento medio se aprecia que el epitelio que reviste la luz llena de espermatozoides es un epitelio cilíndrico pseudoestratificado, con células basales y células cilíndricas estereociliadas más altas. La lámina propia delgada está rodeada de la capa longitudinal interna de células musculares lisas (v. fig. 21.27, E, Es, CB, CP, Ec, LP, LI).

Glándulas genitales accesorias

Vesículas seminales

A bajo aumento, la vesícula seminal es una estructura tubular sumamente enrollada, evidenciada por los numerosos cortes oblicuos y transversales de la glándula. Obsérvense las fibras musculares lisas circular interna y longitudinal externa rodeadas por tejido conjuntivo fibroelástico (v. fig. 21.28, *flechas*, CI, LE, TC). A aumento medio se aprecia que el epitelio cilíndrico pseudoestratificado contiene células basales cortas y células cilíndricas pequeñas. La luz de las vesículas seminales contiene espermatozoides (v. fig. 21.29, CB, CC, L, Es).

Glándula prostática

Esta micrografía a bajo aumento muestra la presencia de concreciones prostáticas en la luz de la glándula (v. fig. 21.31, *flechas*). A gran aumento se aprecian las células basales y las células principales del epitelio, así como la protuberancia en forma de cúpula de la cara apical de algunas células principales. Obsérvese que algunas de las luces de la glándula exhiben la presencia de concreciones prostáticas (v. fig. 21.32, CB, CP, C, L, Cp).

Pene

Cuerpo cavernoso

La túnica albugínea del cuerpo cavernoso es un tejido conjuntivo colagenoso denso, irregular y grueso que rodea el tejido eréctil. Obsérvese que los espacios vasculares están revestidos de endotelio, un epitelio escamoso simple (v. fig. 21.35, TA, TE, EV, *flechas*).

Preguntas de revisión

1. ¿Cuál de las siguientes dotaciones cromosómicas presenta un paciente con síndrome de Klinefelter?

   a. XY
   b. XXY
   c. XYY
   d. XXX

2. ¿Cuál de las siguientes células sintetiza la proteína de unión a andrógenos (ABP)?

   a. espermátidas
   b. célula de Sertoli
   c. célula intercalada
   d. célula intersticial de Leydig
   e. célula luteínica de la teca

3. Las células responsables de la barrera hematotesticular son las:

   a. células de Leydig
   b. células de Sertoli
   c. células intersticiales
   d. células de la granulosa
   e. espermatogonias

4. ¿Dónde se localizan las concreciones amiláceas?

   a. glándulas bulbouretrales
   b. vesículas seminales
   c. túbulos seminíferos
   d. glándula prostática
   e. conducto deferente

5. ¿Cuál de las siguientes células se localiza en el compartimento luminal del túbulo seminífero?

   a. espermatogonia pálida A
   b. espermatogonia oscura A
   c. espermatogonia B
   d. espermátidas
   e. espermatocitos primarios

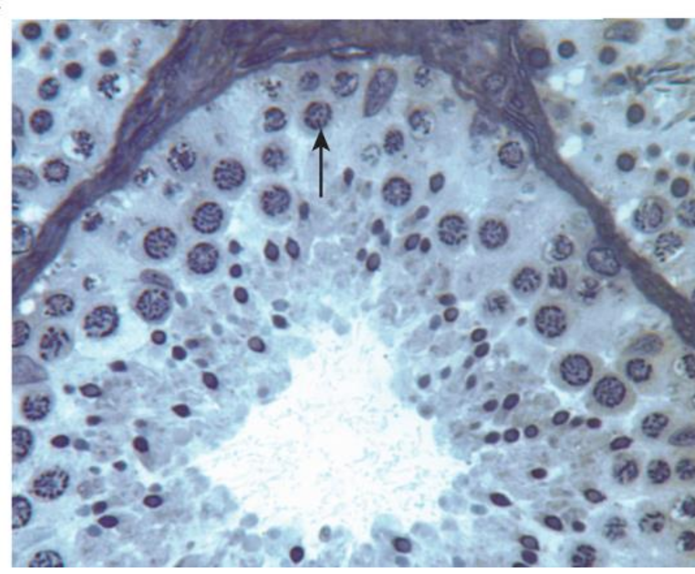
6. ¿Cuál de las siguientes células se localiza **solamente** en el compartimento basal del túbulo seminífero?

a. espermatogonia pálida A
b. espermatocitos primarios
c. espermatocitos secundarios
d. espermátidas
e. células de Sertoli

7. ¿Cuál de las siguientes células sintetiza testosterona?

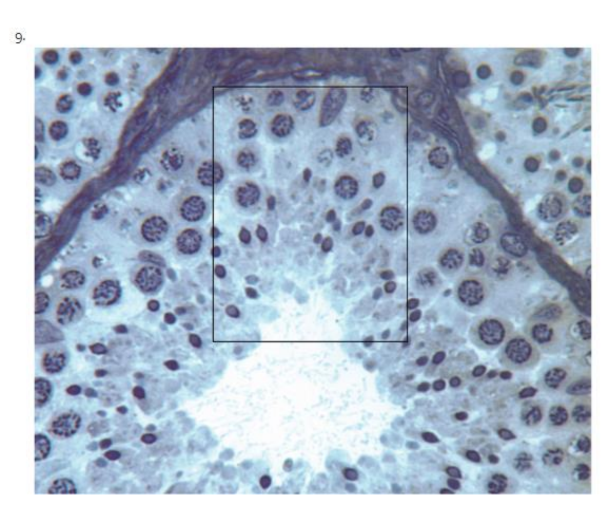
a. espermátidas
b. células de Sertoli
c. células intercaladas
d. células intersticiales de Leydig
e. células luteínicas de la teca

8.



Identifique la célula señalada por la flecha:
a. espermatogonia A
b. espermatogonia B
c. espermatocito primario
d. espermatocito secundario
e. espermátida

9.



El área comprendida en el rectángulo se conoce como:

a. compartimento basal
b. compartimento luminal
c. epitelio seminífero
d. zónula de oclusión
e. zónula de adhesión

10. ¿Cuál de las afirmaciones siguientes es cierta respecto a las células de Sertoli?

a. poseen receptores para la hormona luteinizante
b. poseen receptores para la foliculina
c. producen andrógenos
d. poseen la enzima 5α-reductasa
e. producen factor 3 pseudoinsulínico

Respuestas

1. B. Un paciente con síndrome de Klinefelter tiene un cromosoma X extra; por lo tanto, su complemento cromosómico es XXY. Normalmente, estos pacientes son estériles, altos y delgados, con algunas características masculinas (incluyendo testículos pequeños) y presentan una cierta discapacidad intelectual. El complemento cromosómico normal es XY. Los pacientes con XYY son varones altos y con frecuencia padecen trastornos del lenguaje. Los pacientes XXX tienen el llamado síndrome de triple X; son mujeres con amenorrea y carencias mentales. Los pacientes XO son mujeres con el síndrome de Turner; sus ovarios nunca se desarrollan, tienen mamas poco desarrolladas y presentan discapacidad intelectual.
2. B. Las células de Sertoli de los testículos fabrican la proteína de unión a andrógenos. Las espermátidas son las primeras células de la espermiogénesis. Las células intercaladas están presentes en los oviductos, y producen un líquido rico en fructosa para nutrir al embrión al principio y llevarlo al útero. Las células intersticiales de Leydig sintetizan andrógenos. Las células luteínicas de la teca forman parte del cuerpo lúteo y fabrican progesterona y andrógenos.
3. B. Las células de Sertoli de los testículos forman la barrera hematotesticular y dividen el túbulo seminífero en un compartimento luminal y otro basal. Las células de Leydig están fuera del túbulo seminífero y producen testosterona. Las células intersticiales están presentes en el ovario y secretan estrógenos. Las células de la granulosa están en los folículos ováricos. Las espermatogonias son células madre que ocupan el compartimento basal del túbulo seminífero y dan lugar a los espermatozoides.
4. D. Las concreciones amiláceas, conocidas también como *concreciones prostáticas*, son acúmulos redondos u ovales de glicoproteínas calcificadas que ocupan las luces de las glándulas tubuloacinares de la próstata. Estas concreciones aumentan en número con la edad. Las glándulas bulbouretrales, las vesículas seminales, los túbulos seminíferos y el conducto deferente no poseen concreciones amiláceas.
5. D. Las células de Sertoli dividen la luz del túbulo seminífero en dos compartimentos concéntricos: el compartimento basal periférico y el compartimento luminal de base central. Las espermátidas se localizan en el compartimento luminal, mientras que las espermatogonias A pálidas, las espermatogonias A oscuras, las espermatogonias B y los espermatocitos primarios se localizan en el compartimento basal.
6. A. La espermatogonia A pálida se localiza solamente en el compartimento basal. Las células de Sertoli dividen la luz del túbulo seminífero en dos compartimentos concéntricos: el compartimento basal periférico y el compartimento luminal de base central. Las espermátidas y los espermatocitos secundarios se localizan solamente en el compartimento luminal, mientras que las células de Sertoli se localizan en ambos compartimentos, y los espermatocitos primarios migran desde el compartimento basal al compartimento luminal.
7. D. Las células intersticiales de Leydig fabrican testosterona. Las espermátidas son las primeras células de la espermiogénesis. Las células intercaladas están presentes en el oviducto y producen un líquido rico en fructosa para nutrir al embrión al principio y transportarlo al útero. Las células luteínicas de la teca forman parte del cuerpo lúteo y fabrican progesterona y andrógenos.
8. C. La célula en la punta de la flecha es un espermatocito primario, como lo evidencia su gran núcleo. Las espermatogonias A y B están pegadas a la pared del túbulo seminífero. Los espermatocitos secundarios son difíciles de ver, porque completan muy rápidamente su segunda división meiótica para convertirse en espermátidas, células pequeñas con núcleos redondos u ovales en el lado izquierdo del eje de la flecha.
9. C. El área situada dentro del rectángulo se conoce como epitelio seminífero. Tanto el compartimento basal como el compartimento luminal del túbulo seminífero están dentro. La zónula de oclusión y la zónula de adhesión hacen referencia a las uniones que forman las células entre sí.
10. B. Las células de Sertoli poseen receptores para la FSH, mientras que las células intersticiales de Leydig poseen receptores para la LH, sintetizan andrógenos y el factor pseudoinsulínico 3, y poseen la enzima 5α-reductasa.

22: Sentidos especiales

Hay cinco sentidos especiales, olfato, gusto, sensibilidad (tacto), visión (vista) y audición (oído), cada uno de los cuales se percibe por receptores específicos de la sensación en concreto. El sentido del olfato y sus receptores se describieron en el capítulo 15; el sentido del gusto se describió en el capítulo 16; el sentido de la sensibilidad (presión, tacto, dolor, temperatura y propiocepción) se describió parcialmente en el capítulo 14, pero se profundizará aquí, y los otros dos, la visión y la audición, se describirán en detalle más adelante. Los receptores de los sentidos especiales, una vez que son estimulados por estímulos ambientales, traducen sus aferencias sensitivas en señales eléctricas y las transportan al sistema nervioso central (SNC). Estos receptores sensitivos se clasifican en tres tipos dependiendo de la fuente del estímulo: exterorreceptores, propiorreceptores e interorreceptores.

Los **exterorreceptores,** localizados cerca de la superficie corporal, están especializados en la percepción de estímulos del entorno exterior. Estos receptores, sensibles a la temperatura, el tacto, la presión y el dolor, son componentes de las vías **aferentes somáticas generales** y se describen en la primera parte de este capítulo. Otros exterorreceptores, especializados en la percepción de la luz (sentido de la vista) y del sonido (sentido de la audición), son componentes de las vías **aferentes somáticas especiales** (que se describen más adelante).

Los **propiorreceptores** son receptores especializados localizados en las cápsulas articulares, los tendones y las fibras intrafusales de los músculos (v. cap. 8). Estos receptores **aferentes somáticos generales** transmiten los impulsos sensitivos al SNC y los traducen en información relacionada con la conciencia del cuerpo en el espacio y en movimiento. Ciertos receptores del **mecanismo vestibular (equilibrio)** (v. más adelante) localizados en el oído interno están especializados en la recepción de estímulos relacionados con los vectores del movimiento de la cabeza. Estos impulsos se transmiten al encéfalo para su procesamiento en percepción del movimiento para la corrección del equilibrio.

Los **interorreceptores** son receptores especializados que perciben la información sensitiva de los órganos del cuerpo; por ello, la modalidad de las fibras que transmiten esta función es la de los **aferentes viscerales generales.**

Receptores periféricos especializados

Ciertos receptores periféricos especializados en la recepción de determinados estímulos son los mecanorreceptores, los termorreceptores y los nociceptores.

Las terminaciones dendríticas de algunos receptores sensitivos localizados en diversas regiones del cuerpo, como músculos, tendones, piel, fascias y cápsulas articulares, están especializadas en la recepción de determinados estímulos. Estas adaptaciones ayudan a las dendritas a responder a un estímulo en particular. Por ello, estos receptores se clasifican en tres tipos:

- **Mecanorreceptores,** que responden al tacto (figs. 22.1 a 22.4).
- **Termorreceptores,** que responden al frío y al calor.
- **Nociceptores (receptores del dolor)** y **pruriceptores (receptores del picor):** los primeros responden al dolor causado por fuerzas mecánicas, diferencias extremas de temperatura y sustancias químicas, y los últimos responden a las sensaciones de picor.

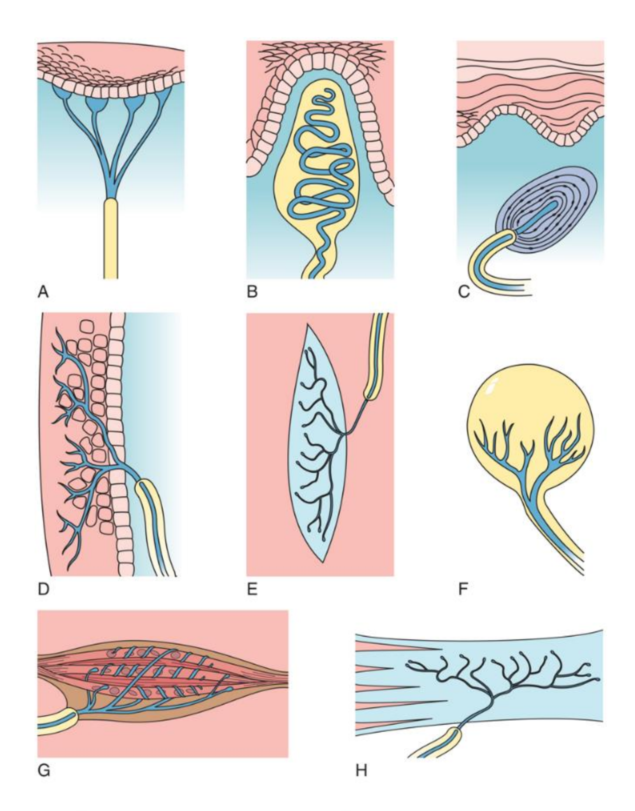


FIG. 22.1 Diagramas de algunos receptores sensitivos. (A) Disco de Merkel. (B) Corpúsculo de Meissner. (C) Corpúsculo de Pacini. (D) Terminaciones nerviosas peritriciales (desnudas). (E) Corpúsculo de Ruffini. (F) Bulbo terminal de Krause. (G) Huso muscular. (H) Órgano tendinoso de Golgi.

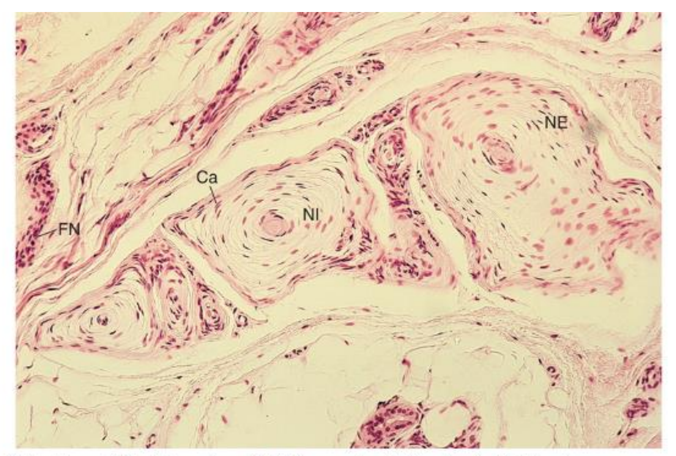


FIG. 22.2 Corpúsculos de Pacini. Núcleo interno (NI), núcleo externo (NE), fibra nerviosa (FN) y cápsula (Ca) (×132).

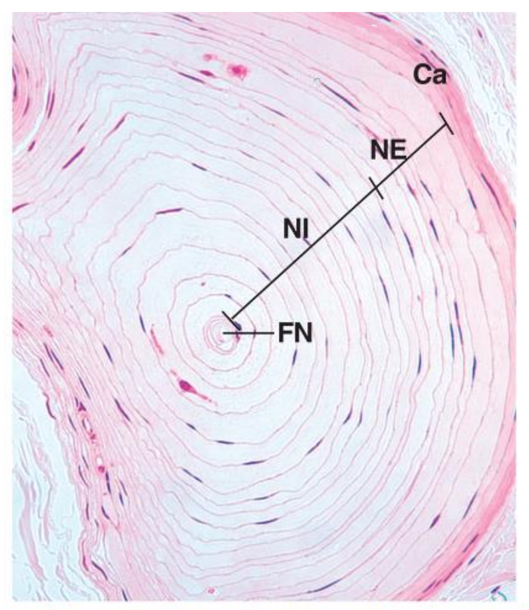


FIG. 22.3 Obsérvese que esta imagen a aumento medio de un corte transversal de un corpúsculo de Pacini pequeño se parece a una cebolla cortada por la mitad. La fibra nerviosa (FN) ya ha perdido su vaina de mielina y está rodeada de varias capas de células parecidas a fibroblastos con espacios llenos de líquido entre las capas, formando el núcleo interno (NI). El núcleo externo (NE) rodea el núcleo interno, rodeado a su vez por una cápsula colagenosa (Ca) (×270).

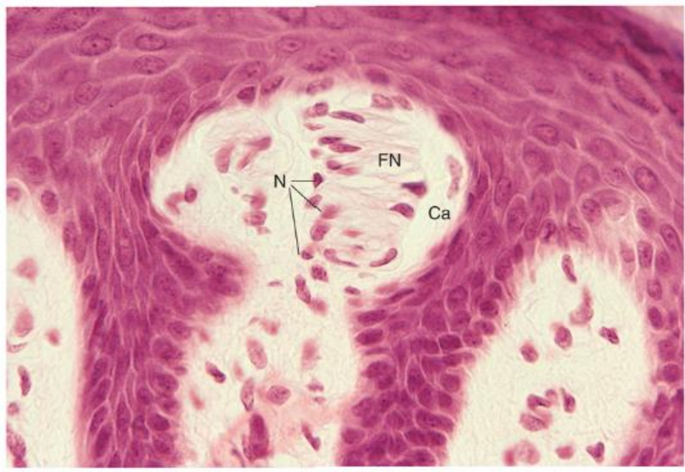


FIG. 22.4 Corpúsculo de Meissner. Núcleos (N), cápsula (Ca) y fibras nerviosas (FN) (×540).

Aunque la respuesta de estos receptores especializados generalmente se desencadena solo por un determinado estímulo, cualquiera de ellos, lo suficientemente intenso, puede desencadenar la respuesta de cualquier receptor.

Mecanorreceptores

Los **mecanorreceptores** responden a estímulos mecánicos que pueden alterar de cierta forma la morfología del receptor o de los tejidos que lo rodean. Los estímulos que desencadenan la respuesta de los mecanorreceptores son el tacto, el estiramiento, las vibraciones y la presión.

Mecanorreceptores no encapsulados

Los mecanorreceptores no encapsulados son receptores sencillos no mielinizados presentes en la piel, el tejido conjuntivo y alrededor de los folículos pilosos.

Las **terminaciones nerviosas peritriquiales,** la forma más sencilla de mecanorreceptor, son terminaciones no mielinizadas, carentes de células de Schwann, y que no están cubiertas por una cápsula de tejido conjuntivo. Estas terminaciones nerviosas se localizan en la epidermis, especialmente en regiones de gran sensibilidad como la cara y la córnea, donde responden a estímulos relacionados con el tacto y la presión (v. fig. 22.1D). Además, las terminaciones nerviosas peritriquiales envuelven la base y el tallo de los folículos pilosos e intervienen en la percepción del tacto relacionada con la deformación de los pelos. Asimismo, algunas terminaciones nerviosas desnudas funcionan como nociceptores o como termorreceptores.

Los **corpúsculos o discos de Merkel** son mecanorreceptores ligeramente más complejos (v. fig. 22.1A). Estos receptores especializados en la percepción discriminativa del tacto están compuestos por una terminación nerviosa dilatada no mielinizada asociada con las **células de Merkel,** células epiteliales especializadas entremezcladas con los queratinocitos en el estrato basal de la piel (v. fig. 14.1). Estos receptores se localizan principalmente en la piel lisa (sin vello) y en las regiones del cuerpo más sensibles al tacto.

Mecanorreceptores encapsulados

Los mecanorreceptores encapsulados presentan estructuras características y están presentes en localizaciones específicas.

Los **corpúsculos de Pacini,** otro ejemplo de mecanorreceptores encapsulados, se localizan en la dermis y la hipodermis de los dedos de las manos y en las mamas, así como en el tejido conjuntivo de las articulaciones, el periostio y el mesenterio. Estos mecanorreceptores están especializados en la percepción de la **presión,** el **tacto** y la **vibración.** Los corpúsculos de Pacini son grandes receptores ovalados de 1 a 2 mm de longitud por 0,1 a 0,7 mm de diámetro (v. figs. 22.1C, 22.2 y 22.3). Cada corpúsculo de Pacini está compuesto por una única fibra mielinizada que, casi en el momento de entrar en el corpúsculo, pierde su vaina de mielina y discurre por toda la longitud del corpúsculo como una fibra nerviosa amielínica. El **núcleo interno** del corpúsculo contiene la terminación nerviosa no mielinizada y sus células de Schwann, rodeadas aproximadamente por 60 capas de fibroblastos modificados, cada capa separada de la siguiente por un pequeño espacio lleno de líquido. Rodeando el núcleo interno existe un grupo adicional de unos 30 fibroblastos modificados menos densos, el **núcleo externo.** Toda la estructura tiene una **cápsula** de tejido conjuntivo colagenoso que rodea al núcleo externo. La organización de las células en las laminillas hace que la sección histológica de un corpúsculo de Pacini recuerde a una cebolla cortada en rodajas.

Los **corpúsculos de Meissner** (v. fig. 22.4) son mecanorreceptores encapsulados especializados en la **discriminación táctil.** Estos receptores se localizan en las papilas dérmicas de la punta de los dedos y de las palmas de las manos, donde representan cerca de la mitad de los receptores táctiles. También se localizan en los párpados, los labios, la lengua, los pezones, la piel de los pies y la piel de los antebrazos. Los corpúsculos de Meissner, localizados en las papilas dérmicas, miden 80-150 × 20-40 µm, con su eje mayor orientado perpendicularmente a la superficie cutánea (v. fig. 22.1B). Cada corpúsculo está formado de tres a siete terminaciones nerviosas y sus respectivas células de Schwann, todo ello encapsulado por tejido conjuntivo. Una sola fibra nerviosa mielinizada se ramifica para inervar varios corpúsculos. Sin embargo, inmediatamente después de entrar en el corpúsculo, la rama de la fibra nerviosa pierde su vaina de mielina. Dentro de la cápsula existen células epitelioides apiladas, posiblemente células de Schwann o fibroblastos modificados que sirven para separar las terminaciones nerviosas ramificadas. Los corpúsculos de Meissner responden al **tacto suave** y son especialmente sensibles a los **bordes** y las **puntas** y a los **movimientos** de los objetos, y responden al deslizamiento de la piel contra un objeto, de modo que las personas pueden ajustar la fuerza de agarre. Estos corpúsculos poseen un campo receptor de aproximadamente 4 mm de diámetro y responden a una presión que deforma la piel de sus campos receptores de tan solo 10 µm.

Las **terminaciones (corpúsculos) de Ruffini** son terminaciones encapsuladas localizadas en la dermis de la piel, los lechos ungueales, los ligamentos periodontales y las cápsulas articulares. Estos grandes receptores de 1 mm de longitud y 0,2 mm de diámetro (v. fig. 22.1E) están compuestos por terminaciones **no mielinizadas ramificadas** entremezcladas con fibras de colágeno y rodeadas por cuatro o cinco capas de fibroblastos modificados. La cápsula de tejido conjuntivo que rodea cada uno de estos receptores está anclada a cada terminación, lo que aumenta su sensibilidad al **estiramiento,** al **tacto** y a la **presión** en la piel y las cápsulas articulares.

Los **bulbos terminales de Krause** son terminaciones nerviosas encapsuladas esféricas localizadas en la región papilar de la dermis, las articulaciones, la conjuntiva, el peritoneo, la zona genital y el tejido conjuntivo subendotelial de la cavidad oral y nasal (v. fig. 22.1F). Originalmente se pensó que eran receptores sensibles al frío, pero en la actualidad la evidencia no apoya este concepto. Su función se desconoce.

Tanto los **husos musculares** como los **órganos tendinosos de Golgi** son mecanorreceptores encapsulados implicados en la sensibilidad propioceptiva. Los **husos musculares** (v. fig. 22.1G) se retroalimentan en relación con los cambios en la longitud muscular y con la velocidad a la que se producen esas alteraciones; los **órganos tendinosos de Golgi** (v. fig. 22.1H) controlan la tensión y la velocidad a la que se produce esta tensión durante el movimiento. La información aportada por estas dos estructuras sensitivas se procesa principalmente de forma inconsciente en la médula espinal. Sin embargo, la información también alcanza el cerebelo e incluso la corteza cerebral, de modo que el individuo puede percibir la posición muscular. Los órganos tendinosos de Golgi y los husos musculares se tratan en el capítulo 8.

Termorreceptores

Los termorreceptores que responden a diferencias de temperatura de aproximadamente 2 °C son de tres tipos: receptores de calor, receptores de frío y nociceptores sensibles a la temperatura.

Aunque no se han identificado receptores específicos para el calor, se asume que estos receptores son terminaciones desnudas de pequeñas fibras nerviosas no mielinizadas que responden a incrementos de la temperatura (mayor de 40-42 °C). Recientemente se ha visto que los canales iónicos conocidos como ***canales de potencial transitorio del receptor V1*** (también conocidos como ***receptores de capsaicina***) se abren cuando la temperatura del tejido situado en su proximidad aumenta por encima de los 43 °C, o cuando se encuentran con sustancias como la capsaicina o ácidos, de manera que los iones Na^+ pueden entrar en la célula, despolarizándola. La información transmitida al SNC se interpreta como un dolor ardiente. Los receptores de frío provienen de terminaciones nerviosas desnudas de fibras mielinizadas que se ramifican y penetran en la epidermis, y responden a temperaturas inferiores a los 25-30 °C. Dado que los termorreceptores no se activan por la estimulación física, se cree que responden a las diferentes velocidades de las reacciones bioquímicas dependientes de temperatura.

Nociceptores y pruriceptores

Los nociceptores son receptores sensibles al dolor; los pruriceptores responden a sensaciones de picor.

Los **nociceptores** son responsables de la percepción del dolor. Estos receptores son terminaciones desnudas de fibras nerviosas mielinizadas que se ramifican libremente en la dermis antes de entrar en la epidermis. Los nociceptores se dividen en tres grupos: 1) los que responden a la fuerza o lesión mecánica; 2) los que responden al calor o al frío extremo, y 3) los que responden a compuestos químicos, como la bradicinina, la serotonina y la histamina.

La nocicepción depende de la apertura de los canales iónicos de Na^+ dependientes de voltaje. Se conocen nueve tipos de dichos canales. Cada tipo se abre con voltajes ligeramente diferentes. Tres de los nueve canales reaccionan a estímulos dolorosos, y se conocen como $Na_V1.7$, $Na_V1.8$ y $Na_V1.9$, donde Na_V es el canal de iones Na^+ dependiente de voltaje y 1.7 es el séptimo, 1.8 el octavo y 1.9, el noveno canal de sodio dependiente de voltaje.

Correlaciones clínicas

El **dolor neuropático crónico** (generalmente en manos y pies) es una de las enfermedades más frecuentes en el mundo y afecta a un gran segmento de la población de EE. UU. Muchos individuos con este trastorno presentan mutaciones en los canales iónicos de los nociceptores (especialmente del $Na_V1.7$), de modo que estos canales iónicos son hiperactivos y se abren incluso en condiciones que no serían dolorosas en circunstancias normales. En general, la información resultante se transmite al sistema nervioso central (SNC), donde las neuronas reciben esta información e inhiben su transmisión (inhibición postsináptica). La inhibición se debe a la presencia de un **transportador de cloruro** en el plasmalema de la interneurona (también presente en otras membranas plasmáticas neuronales), conocido como **cotransportador 2 del potasio-cloruro** (**KCC2**, *potassium/chloride co-transporter 2)*. En un individuo normal, cuando se detecta el dolor, la microglía de la médula espinal libera una molécula de señalización que actúa sobre las interneuronas y reduce sus transportadores KCC2, y la interneurona ya no puede inhibir la transmisión de la señal dolorosa a niveles superiores del SNC. En pacientes con dolor neuropático, lo que normalmente sería un estímulo no doloroso causará una disminución de las concentraciones de KCC2 en las interneuronas y el estímulo, en lugar de ser bloqueado por la interneurona, se transmite erróneamente, generando la sensación de dolor.

El **picor (pruricepción)** es una sensación somática que puede deberse a causas locales, como un insecto diminuto caminando por el brazo, o a causas más generalizadas o sistémicas como formas de dermatitis o incluso cáncer e insuficiencia orgánica. El mecanismo del picor se conoce mejor en los ratones que en el hombre, pero se asume que puede existir una estrecha correlación en las dos especies. Se ha demostrado en ratones que la sensación de picor se transmite por fibras de tipo C hasta la médula espinal, donde residen neuronas secundarias que son capaces de expresar receptores del péptido liberador de gastrina (GRPR, *gastrin-releasing peptide receptors*). Aparentemente, existen varios tipos de neuronas GRPR que son activadas por diversos tipos de receptores acoplados a la proteína G y responden a la causa que origina la sensación pruriginosa. Además, parece existir una relación entre las sensaciones dolorosas y pruriginosas, porque comparten vías similares, aunque no idénticas, pero ambas implican a receptores en la piel, en la médula espinal y en el encéfalo.

Ojo

El globo ocular está compuesto por tres túnicas: fibrosa, vascular y nerviosa.

Los **ojos (globos oculares)**, los **órganos fotosensibles** del cuerpo, miden aproximadamente 24 mm de diámetro y se localizan en las órbitas óseas huecas del cráneo. La luz que pasa a través de la córnea y de varias estructuras refractivas del globo ocular es enfocada por el cristalino en la zona sensitiva a la luz de la túnica neural del ojo, la **retina**, que contiene los fotosensibles **bastones** y **conos**. A través de una serie de capas de neuronas y de células de apoyo, la información visual parcialmente transformada se transmite por el nervio óptico hasta el encéfalo para su procesamiento final.

Los ojos empiezan a desarrollarse aproximadamente en la cuarta semana de la embriogénesis a partir de tres orígenes diferentes. Lo primero que se observa son brotes del prosencéfalo, la futura retina y el nervio óptico. Como consecuencia del crecimiento continuo de estos brotes, el ectodermo de superficie es inducido a desarrollar el cristalino y parte de las estructuras accesorias de la porción anterior del ojo. Posteriormente, durante el desarrollo, el mesénquima adyacente se condensa para formar las túnicas y las estructuras asociadas de los globos oculares.

El ojo está compuesto por tres túnicas (cubiertas; fig. 22.5): la **túnica fibrosa**, que forma la dura cubierta externa del ojo; la **túnica vascular (úvea)**, compuesta por las cubiertas intermedias pigmentada y vascular, y la **retina (túnica nerviosa)**, que constituye la cubierta más interna del globo ocular.

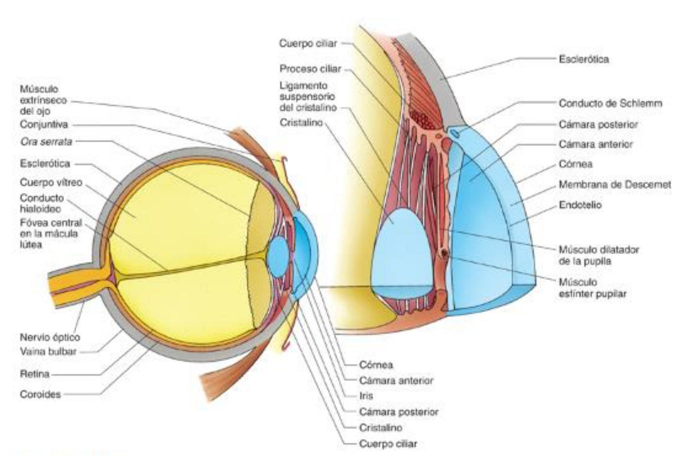


FIG. 22.5 Diagrama de la anatomía del ojo (globo).

Los **músculos extrínsecos**, responsables de los movimientos coordinados de los ojos para acceder a los diversos campos visuales, se insertan en la túnica fibrosa. Los músculos lisos localizados en el globo ocular ajustan el enfoque del cristalino y controlan la abertura de la pupila. Localizada fuera del globo ocular, pero aún en la órbita, se encuentra la **glándula lagrimal**, la cual secreta el **líquido lagrimal** (lágrimas), que humedece las superficies anterior del ojo e interna de los párpados atravesando la **conjuntiva**, una capa transparente que cubre y protege la superficie anterior del ojo.

Túnica fibrosa

La túnica fibrosa está formada por la esclerótica y la córnea.

La túnica externa del ojo, la **túnica fibrosa,** se divide en **esclerótica** y **córnea** (v. fig. 22.5). La **esclerótica,** opaca y blanca, cubre las cinco sextas partes posteriores del globo ocular, mientras que la **córnea,** incolora y transparente, cubre la sexta parte anterior del globo ocular.

Esclerótica

La esclerótica, opaca y blanca, está compuesta por fibras de colágeno de tipo I entrelazadas con fibras elásticas.

La **esclerótica,** una capa de tejido conjuntivo fibroso duro que cubre aproximadamente el 85% del globo ocular, tiene un grosor aproximado de 1 mm en la porción posterior, se adelgaza en el ecuador y se engrosa de nuevo cerca de su unión con la córnea. Está cubierta por la conjuntiva, compuesta de un epitelio entre estratificado plano no queratinizado y el estratificado cúbico con algunas células caliciformes. Los vasos sanguíneos, visibles en la superficie de la esclerótica, la atraviesan para llegar a la túnica vascular, desde donde se distribuyen a los diversos componentes del ojo.

La esclerótica posee tres capas reconocibles. Inmediatamente por debajo de la conjuntiva se sitúa la primera capa, una delgada capa de tejido conjuntivo colagenoso de tipo más laxo, la **epiesclerótica.** La segunda capa (y la más gruesa) está compuesta de un tejido conjuntivo colagenoso denso conocida como **estroma (cápsula de Tenon, esclerótica propiamente dicha),** cuyos haces entrelazados de fibras de colágeno de tipo I alternan con redes de fibras elásticas proporcionando el soporte arquitectónico a la forma del globo ocular, la cual se mantiene gracias a la presión intraocular del humor acuoso (localizado por delante del cristalino) y del cuerpo vítreo (localizado por detrás del cristalino). La tercera capa, la **lámina supracoroidea,** es una capa delgada de tejido conjuntivo que alberga fibroblastos planos y elongados y **melanocitos** en su capa más profunda. En la unión esclerocorneal, la superficie profunda de la lámina supracoroidea está cubierta por un epitelio plano simple, conocido como **endotelio esclerótico.**

Los tendones de los **músculos extraoculares** se insertan en el **estroma.** El globo ocular con sus diversas partes y los músculos extraoculares insertados en él se mueven al unísono dentro de la órbita ósea llena de grasa periorbitaria (fig. 22.6).

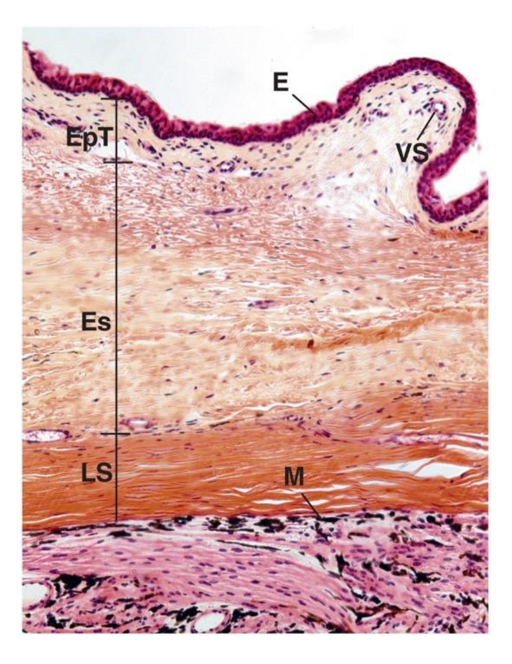


FIG. 22.6 La esclerótica, la parte blanca del ojo, es prácticamente avascular, aunque posee algunos vasos sanguíneos (VS). Su superficie externa está cubierta por el epitelio de la conjuntiva, de un epitelio (E) escamoso estratificado no queratinizado a cúbico estratificado. Se aprecian bien la epiesclerótica (EpT), el estroma (Es) y los melanocitos (M) de la lámina supracoroidea (LS) (×132).

Córnea

La córnea es la protuberancia transparente de la sexta parte anterior del globo ocular.

La **córnea** es la porción avascular transparente y muy inervada de la túnica fibrosa que protruye anteriormente del globo ocular (figs. 22.7 y 22.8). Es ligeramente más gruesa que la esclerótica y está compuesta por seis capas diferentes:

- Epitelio corneal.
- Membrana de Bowman.
- Estroma.
- Capa pre-Descemet (capa de Dua).
- Membrana de Descemet.
- Endotelio corneal.

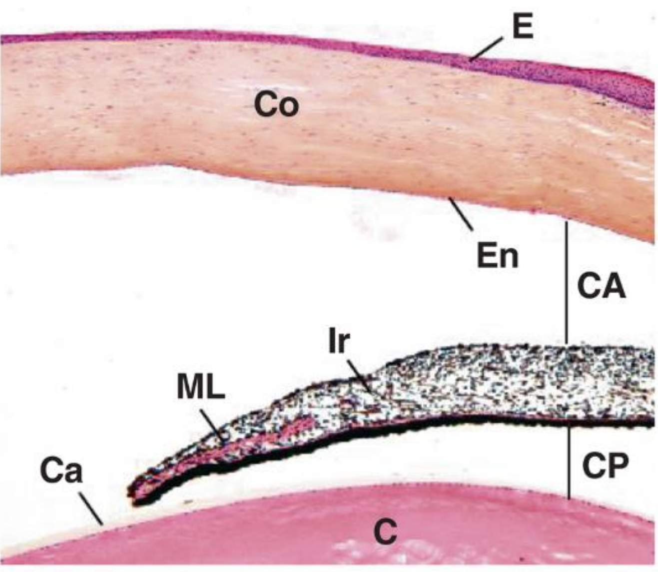


FIG. 22.7 Micrografía a muy bajo aumento de la región anterior del globo ocular que muestra la córnea (Co) con su epitelio (E) corneal y el endotelio (En) corneal, el cual limita la cámara anterior (CA). Obsérvense el iris (Ir) con sus fibras musculares lisas (ML) y la cámara posterior (CP) entre el iris y la cápsula (Ca) fina del cristalino (C) (×56).

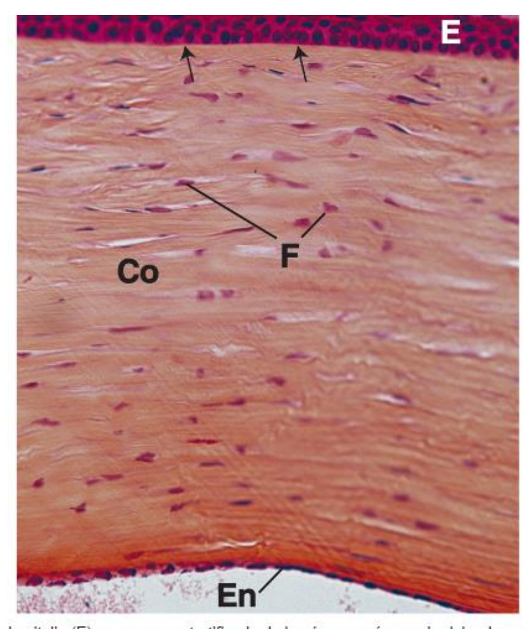


FIG. 22.8 A aumento medio se aprecia bien el epitelio (E) escamoso estratificado de la córnea, así como la delgada membrana acelular de Bowman *(flechas)*, que separa el epitelio del estroma translúcido con sus fibras de colágeno (Co) y los delgados fibroblastos (F). Obsérvese el endotelio (En) de escamoso a cúbico simple que separa la córnea del humor acuoso de la cámara anterior (×270).

El **epitelio corneal,** la continuación de la conjuntiva (una membrana mucosa que cubre la esclerótica anterior y reviste la superficie interna de los párpados), es un epitelio estratificado plano (escamoso) no queratinizado compuesto de cinco a siete capas de células, y que cubre la superficie anterior de la córnea. Las células superficiales más grandes tienen microvellosidades que presentan zónulas oclusivas, donde las células restantes del epitelio corneal se interdigitan formando desmosomas que contactan unos con otros; su citoplasma contiene la dotación habitual de orgánulos además de filamentos intermedios. El epitelio corneal está muy inervado por fibras del dolor con numerosas terminaciones nerviosas libres. Se observan figuras mitóticas principalmente en la periferia de la córnea, con una velocidad de recambio de unos 7 días. Las lesiones de la córnea se reparan rápidamente, ya que las células migran hasta donde está el daño para cubrir la zona lesionada. Posteriormente, la actividad mitótica explica la sustitución de las células que han migrado a la herida. El epitelio corneal también interviene en la transferencia de agua e iones desde el estroma hacia el saco conjuntival.

La **membrana de Bowman,** una lámina fibrilar de 6 a 30 µm de grosor compuesta por fibras de colágeno de tipo I dispuestas aleatoriamente, se sitúa justo por debajo del epitelio corneal. Se cree que esta membrana es sintetizada por las células del epitelio corneal y del estroma subyacente. Las fibras nerviosas sensitivas pasan a través de esta estructura para entrar y terminar en el epitelio.

El **estroma,** transparente, está compuesto por tejido conjuntivo formado principalmente por fibras de colágeno de tipo I dispuestas en 200-250 laminillas, cada una de unos 2 µm de grosor. Las fibras de colágeno de cada laminilla se organizan paralelamente entre sí, pero la orientación de las fibras varía en las laminillas adyacentes. Las fibras de colágeno están entremezcladas con delgadas fibras elásticas e incluidas en una sustancia fundamental que contiene sobre todo condroitina-sulfato y queratán-sulfato. Entre los haces de fibras de colágeno también existen largos y delgados fibroblastos. El estroma constituye aproximadamente el 90% de la córnea, haciendo que sea la capa más gruesa de la córnea. En la reacción inflamatoria, contiene también linfocitos y neutrófilos infiltrados. En el **limbo** (unión esclerocorneal) hay un surco escleral en el estroma cuya cara interna está hundida y contiene espacios cubiertos por un endotelio conocido como **malla trabecular,** que conducen al **conducto de Schlemm,** la zona por la que drena el humor acuoso desde la cámara anterior del ojo hacia el sistema venoso.

Correlaciones clínicas

La esclerótica, la parte blanca del ojo, no es transparente, dado su elevado grado de hidratación. Sin embargo, si se seca una pequeña zona de la superficie esclerótica soplando aire seco sobre ella, esta región se vuelve transparente. En cambio, la córnea es transparente, ya que el líquido extracelular está reabsorbiéndose continuamente desde sus superficies, deshidratando parcialmente el líquido de esta capa transparente del globo ocular. Las lágrimas mantienen húmeda la conjuntiva que recubre la córnea pero sin añadir agua al estroma.

La **capa pre-Descemet (capa de Dua)** es una membrana delgada dura de tejido colagenoso de 15 µm, probablemente sintetizada por los fibroblastos del estroma. Se ha propuesto que la recientemente descubierta dureza de esta capa protege la córnea de lesiones y que daños físicos que rompen la integridad de la capa pre-Descemet pueden dar lugar a la **hidropesía corneal** (infiltración de líquido acuoso en el estroma de la córnea).

La **membrana de Descemet** es una membrana basal gruesa que se interpone entre el estroma y el endotelio subyacente. Aunque esta membrana es delgada al nacer, de solo 5 µm, y homogénea en las personas jóvenes, en los adultos mayores se engrosa (hasta 17 µm), mostrando estrías transversales y una disposición hexagonal de las fibras.

El **endotelio corneal,** que reviste la superficie interna (posterior) de la córnea, es un **epitelio plano o cúbico simple,** cuyas células presentan numerosas vesículas pinocíticas, y sus membranas contienen bombas de sodio que transportan iones sodio (Na^+) a la cámara anterior. Estos iones se acompañan pasivamente de iones cloruro (Cl^-) y agua. De este modo, el exceso de líquido en el estroma es reabsorbido por el endotelio, lo que mantiene el estroma relativamente deshidratado, una condición necesaria para mantener la calidad refractiva de la córnea. El endotelio corneal es responsable de la síntesis de proteínas que forman la membrana de Descemet.

Correlaciones clínicas

Los **antígenos H-Y,** productos de genes localizados en el cromosoma Y, se expresan en la membrana celular de prácticamente todas las células del cuerpo de los varones. Si una mujer no se ha expuesto a estos antígenos antes del nacimiento, no reconocerá estos antígenos como propios y desencadenará una respuesta inmunitaria contra ellos. Esta es una consideración importante en los trasplantes corneales, ya que se ha demostrado en un amplio estudio que aproximadamente el 22% de las mujeres que recibieron una córnea masculina la rechazaron, mientras que la tasa de fracaso de trasplante de córnea entre mujeres era del 18%.

Túnica vascular

La túnica media del ojo, la túnica vascular (conocida también como úvea), está formada por tres partes: 1) la **coroides;** 2) el **cuerpo ciliar,** y 3) el **iris** (fig. 22.9; v. fig. 22.5).

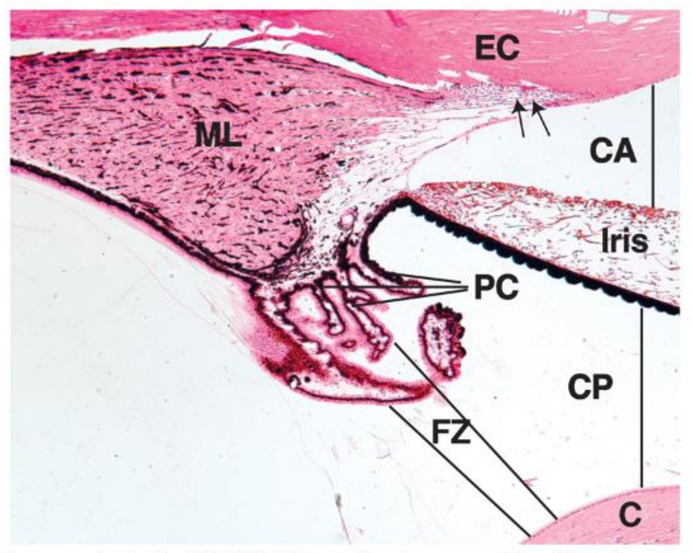


FIG. 22.9 Micrografía a bajo aumento que muestra el músculo liso (ML) del cuerpo ciliar y los procesos ciliares (PC), así como la porción proximal del iris que separa la cámara anterior (CA) de la cámara posterior (CP) localizada entre el iris y el cristalino (C). Las líneas dibujadas desde los procesos ciliares hasta el cristalino representan las fibras de la zónula (FZ). Obsérvese el canal de Schlemm *(flechas)* en la unión esclerocorneal (EC) (×132).

Coroides

La coroides, la porción posterior pigmentada de la túnica vascular, se inserta de forma laxa en la esclerótica y está separada de la retina por la membrana de Bruch.

La **coroides,** la capa pigmentada y bien vascularizada de la pared posterior del globo ocular, se inserta de forma laxa en la túnica fibrosa. Está compuesta por tejido conjuntivo laxo que contiene numerosos fibroblastos y otras células de tejido conjuntivo, y presenta una rica red de vasos sanguíneos. El color oscuro de la coroides se debe a la miríada de melanocitos presentes en ella. La superficie interna de la coroides se conoce como **capa coriocapilar** por la abundancia de pequeños vasos sanguíneos y es la responsable de aportar nutrientes a la retina. La coroides está separada de la retina por la **membrana de Bruch,** de 1 a 4 µm de grosor, compuesta por una red de fibras elásticas localizadas en la región central y situada entre dos capas de fibras de colágeno. La cara externa de cada capa de fibras de colágeno está cubierta por una lámina basal perteneciente a los capilares por un lado y al **epitelio pigmentario** de la retina por otro.

Cuerpo ciliar

El cuerpo ciliar es una porción de la coroides en forma de cuña, situada en la luz de la órbita entre el iris y el cuerpo vítreo, y que se proyecta al cristalino.

El **cuerpo ciliar,** la extensión en forma de cuña de la coroides que rodea la pared interna del ojo a la altura del cristalino, ocupa el espacio entre la *ora serrata* de la retina (la unión aserrada donde finaliza la retina) y la porción unida del iris. Una superficie del cuerpo ciliar limita con la esclerótica en la unión esclerocorneal y la otra superficie limita con el cuerpo vítreo. La superficie medial se proyecta hacia el cristalino emitiendo cortas proyecciones digitiformes conocidas como **procesos ciliares** (v. fig. 22.9).

El cuerpo ciliar está formado por tejido conjuntivo laxo que contiene numerosas fibras elásticas, vasos sanguíneos y melanocitos. Su superficie interna está revestida por la **porción ciliar de la retina,** una capa retiniana pigmentada compuesta por dos capas celulares. La capa externa, que mira hacia la luz del globo ocular, es un epitelio cilíndrico no pigmentado **(epitelio ciliar no pigmentado).** La capa celular interna está formada por un epitelio cilíndrico simple pigmentado **(epitelio ciliar pigmentado),** que es rico en pigmentos melánicos.

El tercio anterior del cuerpo ciliar contiene aproximadamente 70 **procesos ciliares,** que radian desde un núcleo central de tejido conjuntivo que contiene abundantes capilares fenestrados. Las **fibras de la zónula,** compuestas de fibrilina, se irradian desde los procesos ciliares para insertarse en la cápsula del cristalino, formando los **ligamentos suspensorios del cristalino,** que mantienen el cristalino en su lugar.

Los procesos ciliares están cubiertos por las dos mismas capas de epitelio que cubren el cuerpo ciliar. La capa interna no pigmentada presenta muchas interdigitaciones y pliegues; sus células transportan a la cámara posterior del ojo un filtrado del plasma pobre en proteínas, el **humor acuoso.** El humor acuoso fluye desde la cámara posterior a la cámara anterior pasando a través de la **abertura pupilar** entre el iris y el cristalino. El humor acuoso sale a la cámara anterior pasando por la malla trabecular cerca del limbo y, finalmente, como se comentó anteriormente, al conducto de Schlemm, que conduce directamente al sistema venoso. El humor acuoso aporta nutrientes y oxígeno al cristalino y a la córnea.

La masa del cuerpo ciliar está compuesta por tres haces de células musculares lisas que forman el músculo ciliar. Uno de los haces, debido a su orientación, estira la coroides y altera la apertura del conducto de Schlemm para el drenaje del humor acuoso. Los dos haces musculares restantes, insertados en el espolón escleral (el punto de unión de la esclerótica, la córnea y el cuerpo ciliar, inmediatamente periférico a la inserción del iris), reducen la tensión en las zónulas. Las contracciones de este músculo, que están mediadas por las fibras parasimpáticas del nervio oculomotor (III par craneal [PC]), estiran el cuerpo ciliar, liberando de este modo la tensión sobre los ligamentos suspensorios del cristalino. Como resultado, el cristalino se vuelve más grueso y convexo. Esta acción permite enfocar los objetos cercanos, proceso llamado ***acomodación.*** La relajación de los tres haces musculares aumenta la tensión en la zónula, lo cual aplana el cristalino, permitiendo al ojo enfocar los objetos distantes. Para permitir enfocar objetos entre distancias largas, intermedias y cercanas se requieren ajustes constantes entre los diversos grados de contracción y relajación.

Correlaciones clínicas

El **glaucoma** es una constelación de cuadros clínicos que son el resultado de un incremento prolongado de la presión intraocular causado por un defecto en el drenaje del humor acuoso de la cámara anterior del ojo. Es la principal causa de ceguera en todo el mundo, solamente por detrás de las cataratas. En el **glaucoma crónico,** el trastorno más frecuente, el aumento continuado de la presión intraocular causa un daño progresivo del ojo y en particular del nervio óptico. La pérdida gradual de la visión, si no se trata, acaba en ceguera. Afortunadamente, la simple aplicación diaria de una amplia gama de gotas oculares (con receta) alivia el cuadro. Sin embargo, uno de los problemas principales (al menos en EE. UU.) es el cumplimiento terapéutico por parte del paciente, ya que cerca del 50-75% de los afectados no renuevan sus recetas. Los tratamientos quirúrgicos, como la canaloplastia, durante la cual se amplía mediante microcateterismo el calibre del canal de Schlemm, o la trabeculectomía, en la que se realiza una ampolla de filtración debajo de la conjuntiva a través de un pequeño orificio en la esclerótica, proporcionan ambas un espacio suficiente para el drenaje del humor acuoso. En los países del tercer mundo, el acceso a los oftalmólogos, así como la disponibilidad y el precio de los fármacos con receta son importantes obstáculos para el correcto tratamiento del glaucoma. En la actualidad se calcula que en todo el mundo hay unos 60 millones de personas afectadas y casi 3,5 millones en EE. UU.

Cristalino

El cristalino, disco biconvexo transparente localizado inmediatamente por detrás de la pupila, enfoca los rayos de luz sobre la retina.

El cristalino del ojo es un disco transparente biconvexo y flexible compuesto por células epiteliales y sus productos de secreción. El cristalino consta de tres partes: cápsula, epitelio subcapsular y fibras del cristalino (v. fig. 22.5).

La **cápsula del cristalino** es una lámina basal de entre 10 a 20 µm de grosor que contiene principalmente colágeno de tipo IV y glicoproteínas, cubre las células epiteliales y envuelve todo el cristalino. Esta estructura homogénea, transparente y elástica produce la refracción de la luz y es más gruesa anteriormente.

El **epitelio subcapsular** se localiza en la superficie anterior y lateral del cristalino, inmediatamente por debajo de la cápsula (figs. 22.10 y 22.11). Se compone de una única capa de células cúbicas que se comunican entre sí mediante uniones comunicantes. El extremo apical de estas células se dirige hacia las fibras del cristalino y se entremezcla con ellas, especialmente en la proximidad del ecuador, donde son alargadas y de forma cilíndrica.

El cristalino está formado aproximadamente por 2.000 células alargadas conocidas como **fibras del cristalino** que se sitúan inmediatamente por debajo del epitelio subcapsular (v. figs. 22.10 a 22.12). Estas células sumamente diferenciadas en forma hexagonal se originan a partir de células del epitelio subcapsular, las cuales pierden los núcleos y los orgánulos y se alargan hasta alcanzar una longitud de 7 a 10 µm. Este proceso de elongación, conocido como **maduración,** continúa durante toda la vida del individuo. Finalmente, estas células se llenan de unas proteínas especiales, conocidas como **cristalinas,** que aumentan el índice de refracción de las fibras del cristalino.

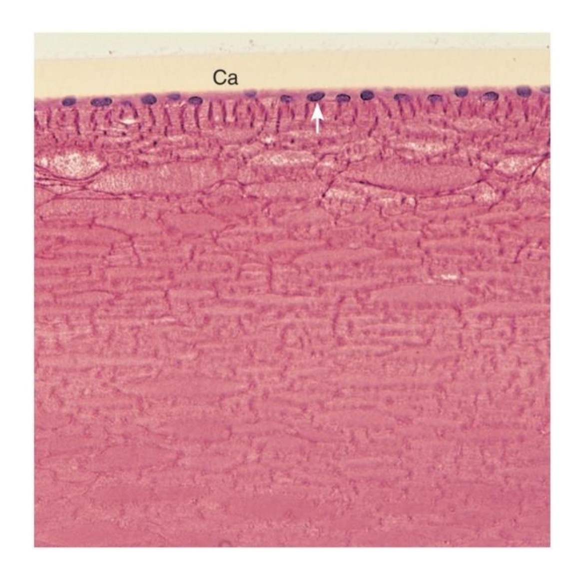


FIG. 22.10 Micrografía óptica del cristalino (×132). Obsérvese el epitelio cúbico simple *(flecha)* en la superficie anterior y la cápsula (Ca) que cubre el epitelio.

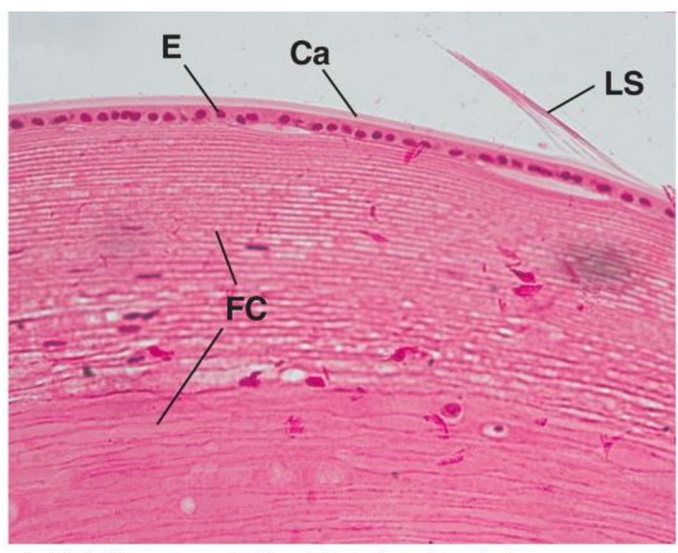


FIG. 22.11 Micrografía a aumento medio del cristalino que muestra las fibras de la zónula que forman los ligamentos suspensorios (LS) del cristalino insertándose en la cápsula (Ca) del cristalino. Por debajo de la cápsula está el epitelio (E) cúbico simple subcapsular que recubre el cristalino, compuesto por células elongadas conocidas como fibras del cristalino (FC) (×270).

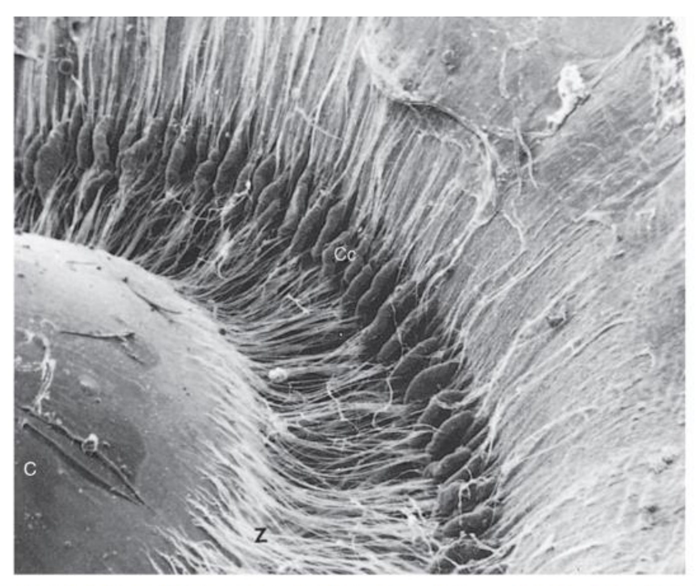


FIG. 22.12 Micrografía electrónica de barrido de la superficie posterior del cristalino (×28). *C,* cristalino; *Cc,* cuerpo ciliar; *Z,* fibras de la zónula. (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text/Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

Como se indicó anteriormente, el cristalino se sujeta en el globo ocular por la presencia de fibras de la zónula (ligamentos suspensorios del cristalino) que se insertan en los procesos ciliares. Cuando los músculos lisos del cuerpo ciliar están contraídos, existe poca tensión en los ligamentos y el cristalino es más convexo para que la visión de cerca sea más nítida. Durante la relajación de los músculos ciliares, aumenta la tensión en los ligamentos, lo que aplana el cristalino y la visión lejana es más clara.

Correlaciones clínicas

La **presbiopía** (presbicia) es la incapacidad del ojo para enfocar los objetos cercanos (acomodación) y está causada por una reducción de elasticidad del cristalino relacionada con la edad. Como resultado, el cristalino no puede hacerse esférico para enfocar con exactitud. Este trastorno puede corregirse mediante gafas, lentillas o cirugía ocular LASIK (queratomileusis *in situ* asistida con láser).

La formación de las **cataratas** normalmente es un trastorno relacionado con la edad en que el cristalino se hace opaco, lo que dificulta la visión. Este trastorno puede ser debido a una acumulación de pigmento u otras sustancias, así como a una exposición excesiva a la radiación ultravioleta. Aunque las cataratas generalmente no responden a medicación y a la larga conducen a la ceguera, el cristalino opaco puede extirparse y sustituirse por una lente artificial correctora.

Cuerpo vítreo

El **cuerpo vítreo,** una especie de gel refringente y transparente que llena la **cavidad vítrea** (cavidad del ojo por detrás del cristalino), está compuesto en su mayor parte (99%) por agua con una cantidad mínima de electrólitos, fibras de colágeno y ácido hialurónico. Se adhiere a la retina en toda su superficie, especialmente en la *ora serrata.* Ocasionalmente se observan macrófagos y células pequeñas llamadas **hialocitos** en la periferia del cuerpo vítreo y se cree que sintetizan colágeno y ácido hialurónico. El **conducto hialoideo,** lleno de líquido, es un canal estrecho que en el feto estaba ocupado por la arteria hialoidea y que se extiende por todo el cuerpo vítreo desde la cara posterior del cristalino hasta el disco óptico.

Correlaciones clínicas

Las **partículas flotantes** en el ojo (opacidades vítreas) en forma de motas, nubes, telarañas, etc., que algunos individuos parecen observar delante de sus ojos representan pequeños residuos que flotan en el cuerpo vítreo debido a su deshidratación. Estos objetos proyectan sombras en la retina que son traducidas por el encéfalo en imágenes delante de los ojos. Aunque la mayoría de las veces estas partículas flotantes desaparecen de forma espontánea, algunas personas sienten que su vida se ve alterada por su presencia, especialmente al leer o al conducir. Los tratamientos especializados con láser pueden eliminarlas.

Retina (túnica nerviosa)

La retina, formada por 10 capas, contiene células receptoras especializadas llamadas bastones y conos, que son responsables de la fotorrecepción.

La **retina,** la tercera túnica del ojo y la más interna, se desarrolla a partir de la copa óptica, una evaginación del diencéfalo que da lugar a la vesícula óptica primaria. Posteriormente, en su desarrollo, esta estructura se invagina para formar una vesícula óptica bilaminar secundaria a partir de la cual se forma la retina, mientras que el tallo de la copa óptica se transforma en el nervio óptico. La retina contiene las células fotorreceptoras, conocidas como **conos y bastones.**

La retina está formada por una **capa pigmentaria** externa que se desarrolla a partir de la pared externa de la copa óptica, mientras que la porción nerviosa de la retina se desarrolla a partir de la capa interna de la copa óptica y se llama **retina propiamente dicha**. La capa pigmentaria de la retina cubre toda la superficie interna del globo ocular, reflejándose sobre el cuerpo ciliar y la pared posterior del iris, mientras que la retina propiamente dicha finaliza en la *ora serrata.* Las células que forman esta capa constituyen una extensión muy diferenciada del encéfalo.

El **disco óptico,** localizado en la cara posterior del globo ocular, mide aproximadamente 1,75 mm de diámetro y es la zona de salida del nervio óptico. Dado que no contiene células fotorreceptoras, es insensible a la luz y por ello se denomina **mancha ciega** de la retina (figs. 22.13 y 22.14). Unos 0,7 mm y lateral al **disco óptico** existe una zona pigmentada amarillenta en la pared retiniana llamada **mácula lútea** (mancha amarilla) de unos 5,5, mm de diámetro. En su centro hay una depresión de 1,5 mm de diámetro conocida como **fóvea (fóvea central).** Su porción central, la **foveola,** es donde la agudeza visual es más alta.

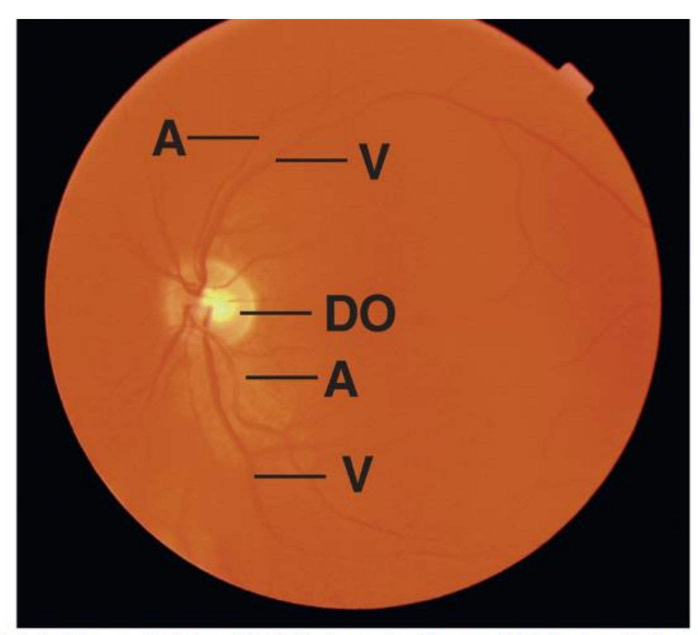


FIG. 22.13 Esta fotografía del fondo de la retina muestra el disco óptico (DO) y las arterias (A) y venas (V) de la retina. Obsérvese que las venas son más anchas y oscuras que las arterias. (Por cortesía del Dr. Edwards C. Watters III, MD.)

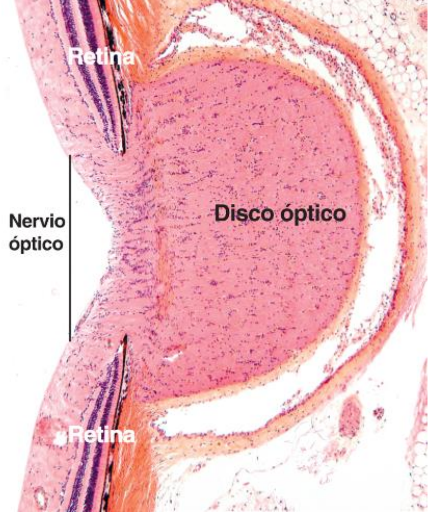


FIG. 22.14 Micrografía a muy bajo aumento del disco óptico que demuestra que las capas retinianas cesan en la periferia del disco óptico, el punto ciego de la retina. Los axones de las diversas células nerviosas de la retina se agrupan para formar el nervio óptico en el disco óptico (×56).

La retina tiene una doble irrigación sanguínea. Gran parte de las capas internas de la retina, es decir, de los segmentos internos de la capa de bastones y conos hasta la capa de fibras del nervio óptico, están irrigados por la **arteria central de la retina** que penetra en el globo ocular a través del centro del nervio óptico y forma numerosas ramas sobre la superficie de la cara interna de la retina. Las capas externas de la retina, que constituyen los segmentos externos de la capa de bastones y conos y el epitelio pigmentario, están irrigadas por las arterias de la **coroides.**

La porción de la retina que interviene en las líneas de fotorrecepción (caras) reviste la superficie interna de la coroides desde el disco óptico hasta la *ora serrata,* y está constituida por 10 capas diferentes (figs. 22.15 y 22.16). La retina tiene 10 capas, cuya numeración se inicia adyacente a la coroides hacia donde el cuerpo vítreo reposa sobre la retina. Debe entenderse que la luz que entra en el globo ocular alcanza primero la décima capa (membrana limitante interna) y por último la primera capa (epitelio pigmentario). Las 10 capas son las siguientes (v. también tabla 22.1):

1. Epitelio pigmentario.
2. Capa de bastones y conos.
3. Membrana limitante externa.
4. Capa nuclear externa.
5. Capa plexiforme externa.
6. Capa nuclear interna.
7. Capa plexiforme interna.
8. Capa de células ganglionares.
9. Capa de fibras del nervio óptico.
10. Membrana limitante interna.

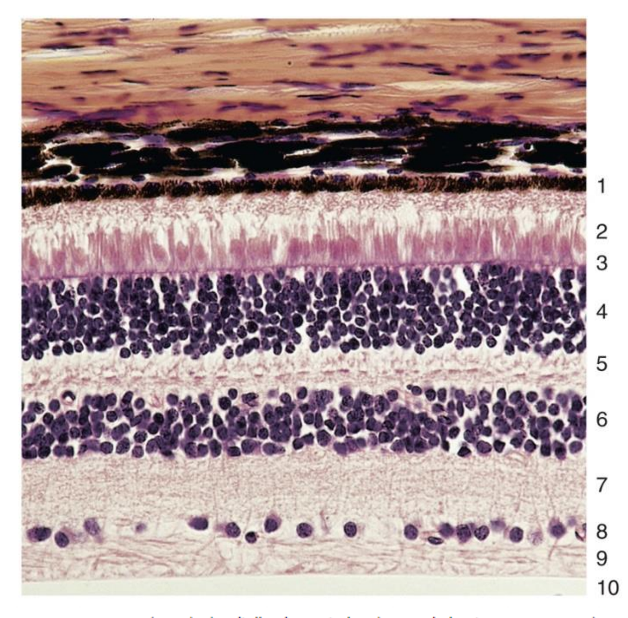


FIG. 22.15 Micrografía óptica de la retina con sus 10 capas (×270): 1) epitelio pigmentario; 2) capa de bastones y conos; 3) membrana limitante externa; 4) capa nuclear externa; 5) capa plexiforme externa; 6) capa nuclear interna; 7) capa plexiforme interna; 8) capa de células ganglionares; 9) capa de fibras del nervio óptico, y 10) membrana limitante interna.

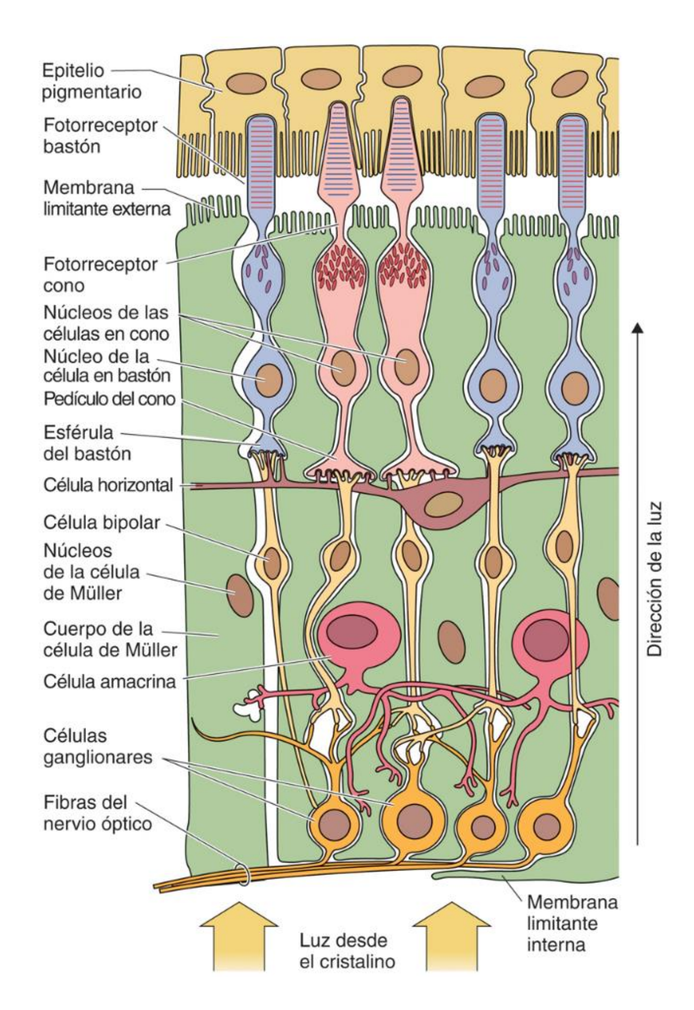


FIG. 22.16 Diagrama de las diversas capas de la retina. El espacio que se observa entre la capa pigmentada y el resto de la retina es un espacio que aparece durante el desarrollo pero no existe en el adulto, excepto durante el desprendimiento de retina.

Tabla 22.1

Células de la retina y sus funciones

Célula	Función
Células pigmentadas	Absorción de la luz, que evita su reflexión; fagocitosis de los discos membranosos gastados de los bastones y los conos; esterificación y almacenamiento de vitamina A para su liberación a los bastones y conos cuando sea necesario
Bastones	Células fotosensibles responsables de la visión monocromática en condiciones de escasa luz
Conos	Células fotosensibles responsables de la visión en color en condiciones de luz brillante
Neuronas bipolares	Hacen sinapsis con los bastones y los conos, y transmiten la información desde estas células fotorreceptoras hasta las dendritas de las células ganglionares
Células horizontales	Transmiten la información desde los bastones y los conos hasta las células bipolares y regulan la transmisión de esta información por las células bipolares mediante inhibición lateral
Células amacrinas	Actúan como interneuronas y controlan si la información visual debe transmitirse al centro visual del encéfalo
Células de Müller	Mantienen física y fisiológicamente las células de la retina; actúan como si fueran cables de fibra óptica guiando las diversas longitudes de onda de la luz a las células fotorreceptoras correctas
Células ganglionares	Transmiten la información de los bastones y los conos hasta el centro visual del encéfalo; una pequeña fracción de las células ganglionares es responsable de aportar información relacionada con la luz del día y la noche a las regiones del encéfalo responsables de establecer el ritmo circadiano corporal; algunas de estas células también controlan el reflejo pupilar

Solamente 3 de las 10 capas están formadas por neuronas que reciben, integran y bloquean o transmiten los impulsos al encéfalo para su procesamiento. Estas tres capas son las células fotorreceptoras (bastones y conos), las células bipolares y las células ganglionares; el resto de las capas desempeñan funciones de sostén. En las secciones siguientes describimos las 10 capas de la retina, empezando por la capa 1, pegada a la coroides, y finalizando en la capa 10, que contacta con el humor vítreo.

Epitelio pigmentario (capa 1)

El **epitelio pigmentario,** derivado de la capa externa de la copa óptica, está compuesto por células cúbicas a cilíndricas (de 14 µm de ancho y 10-14 µm de alto), unidas a la membrana de Bruch, la cual separa estas células de la coroides. Los núcleos de estas células se localizan basalmente, al igual que sus mitocondrias, especialmente abundantes en las numerosas invaginaciones citoplásmicas con la membrana de Bruch. En la membrana plasmática lateral están presentes desmosomas, uniones oclusivas y uniones adherentes, que forman la **barrera hematorretiniana.** Además, las uniones comunicantes de las membranas plasmáticas laterales permiten la comunicación intercelular. Las células, en su extremo, presentan microvellosidades y estructuras similares a mangas que rodean y aíslan los extremos de los conos y los bastones, pero sin unirse a ellos.

La característica más distintiva de las células pigmentadas es la abundancia de gránulos de melanina que sintetizan y acumulan estas células en su zona apical. Además, en el citoplasma se encuentra abundante retículo endoplasmático liso (REL), retículo endoplasmático rugoso (RER) y aparato de Golgi.

Las células del epitelio pigmentario desempeñan varias funciones. Absorben la luz después de atravesar y estimular los fotorreceptores evitando los reflejos de las túnicas que impedirían el enfoque; fagocitan continuamente los desgastados discos membranosos de los extremos de bastones y conos; desempeñan un papel activo en la visión esterificando los derivados de vitamina A en el REL; almacenan vitamina A en su citoplasma y la liberan a los bastones y los conos según haya necesidad.

Correlaciones clínicas

1. Los individuos con albinismo son incapaces de producir pigmento melanina, por lo que la luz que entra en el globo ocular no es absorbida por el epitelio pigmentario. En su lugar, la luz se refleja en todo el globo ocular. Consecuentemente, en los albinos la luz acaba estimulando muchos más bastones y conos que en un individuo no albino, lo que reduce la capacidad de los albinos para ver con claridad. En general estos individuos tienen un 10-20% de visión.
2. Puesto que las extensiones en forma de manga de las células epiteliales pigmentadas simplemente rodean los extremos de los bastones y de los conos, una fuerte y súbita sacudida puede desprenderlas y producir un **desprendimiento de la retina,** una causa frecuente de ceguera parcial. Este trastorno puede corregirse quirúrgicamente mediante «soldadura en puntos» de las dos estructuras. Sin embargo, si la enfermedad no se trata, los bastones y los conos mueren, porque pierden el soporte metabólico del epitelio pigmentario. Su desaparición conlleva la aparición de una mancha ciega en el campo visual en la zona donde se han perdido estos fotorreceptores.
3. La **degeneración macular asociada a la edad (DME)** es un cuadro que suele aparecer en personas de al menos 50 años. La región de la mácula de estos pacientes empieza a sufrir cambios degenerativos que inicialmente crean una visión borrosa y, a la larga, ceguera central, sin que se vea afectada prácticamente la visión periférica. Por desgracia, la región de la mácula es la que proporciona la máxima agudeza visual. Por lo tanto, los pacientes que padecen las últimas etapas de la degeneración macular son en su mayoría ciegas. La **DME precoz a intermedia** es poco o nada sintomática. No obstante, el examen oftalmológico descubre la presencia de drusas (depósitos amarillentos de lípidos y lipoproteínas entre la retina y la coroides) de tamaño mediano (90-100 µm de diámetro) a grande (>180 µm) e incluso haces de pigmentos de melanina derivados de células de la capa 1 (epitelio pigmentario). La **DME tardía** tiene dos variantes: DME neovascular (DME húmeda) y atrofia geográfica (DME seca). De los 6 millones de personas con DME en todo el mundo, el 80% padecen la de tipo seco y el 20% la húmeda. La **DME neovascular** suele desarrollarse con rapidez. Los vasos sanguíneos invaden la región profunda de la retina y, cuando llegan a la región de la mácula, comprometen la visión foveal. Normalmente, estos vasos nuevos son frágiles y cuando se rompen, la sangre se acumula profundamente en la mácula, lo que complica aún más el cuadro. Si no se trata, los daños en la retina producen la pérdida de células retinianas. La **atrofia geográfica** es un proceso mucho más lento que supone la destrucción de las capas 1 y 2 (capa de epitelio pigmentario y capa de bastones y conos, respectivamente), causando una pérdida irreversible de la visión. Hay alternativas terapéuticas para la DME neovascular que consisten en la administración de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular *(VEGF, vascular endothelial growth factor)* y diferentes tipos de láser para coagular los vasos sanguíneos aberrantes (sin embargo, este procedimiento no se recomienda en la región de la mácula). En el momento de redactar este texto, no existen otras alternativas terapéuticas para la atrofia geográfica. Sin embargo, en 2017, dos estudios independientes mostraron que la inyección de células madre programadas para diferenciarse en células epiteliales pigmentarias retinianas sobrevivían más de 3 años y mejoraban parcialmente la visión del paciente. Se requieren más estudios para confirmar estos resultados preliminares.

Capa de bastones y conos (capa 2)

Los **bastones** y los **conos** son células fotorreceptoras polarizadas cuyas porciones apicales, conocidas como **segmentos externos,** actúan como dendritas especializadas. El segmento externo de los conos está rodeado por células epiteliales pigmentadas (v. fig. 22.16) y sus regiones basales establecen sinapsis con las células de la capa bipolar subyacente. En cada retina existen aproximadamente 100-120 millones de bastones, pero solo 3 millones de conos. *Los bastones son receptores especializados para la percepción de objetos con luz tenue; los conos están especializados para la percepción de objetos con luz brillante.* Además, los conos están adaptados para la visión del color; los bastones solo detectan la luz pero no pueden diferenciar los colores. Los bastones y los conos se distribuyen de forma distinta en la retina, de manera que los conos se concentran mucho en la fóvea. Por ello, esta es la zona de la retina en la que se produce la mayor agudeza visual.

Bastones

Los bastones son los fotorreceptores de la retina especializados en la percepción con luz tenue.

Los bastones son células alargadas (50 µm de largo por 2-5 µm de diámetro) orientadas paralelamente entre sí, pero perpendiculares a la retina. Estas células están formadas por un **segmento externo,** un **segmento interno,** una **región nuclear** y una **región sináptica** (fig. 22.17).

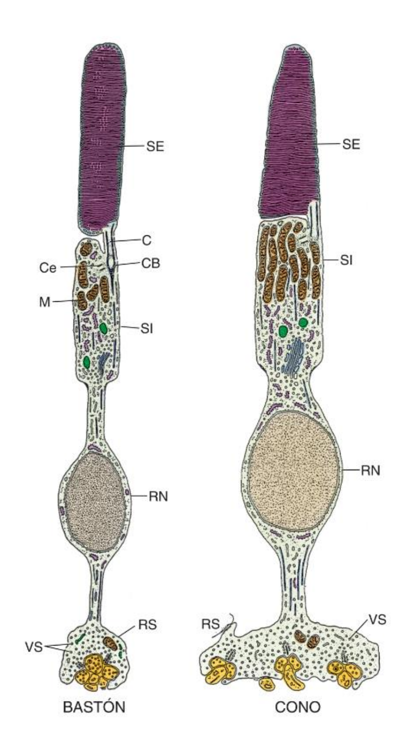


FIG. 22.17 Diagrama de la morfología de un bastón y un cono. *C,* tallo de conexión; *CB,* cuerpo basal; *Ce,* centríolo; *M,* mitocondria; *RN,* región nuclear; *RS,* región sináptica; *SE,* segmento externo; *SI,* segmento interno; *VS,* vesículas sinápticas. (Tomado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure.* Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

El **segmento externo del bastón,** su extremo dendrítico, contiene unas 1.000 laminillas de membranas planas y orientadas perpendicularmente al eje mayor del bastón (fig. 22.18; v. fig. 22.17). Cada laminilla representa una invaginación del plasmalema desconectada de la superficie celular, formando un disco. Cada disco está compuesto por dos membranas separadas por un espacio de 8 nm. Las membranas contienen unos pigmentos específicos sensibles a la luz **(opsinas)** que reciben el nombre de **rodopsinas (púrpura visual).** Puesto que el segmento externo es más largo en los bastones que en los conos, los bastones contienen más rodopsinas, responden más lentamente y pueden aumentar de forma conjunta su capacidad receptora. La membrana plasmática del segmento externo expresa **canales iónicos de Na^+ dependientes de guanosina monofosfato cíclico (GMPc),** los cuales se mantienen abiertos por el GMPc mientras no hay fotones que inciden sobre el bastón, es decir, en la oscuridad. Por ello, en la oscuridad, los iones Na^+ pueden entrar en el segmento externo del bastón.

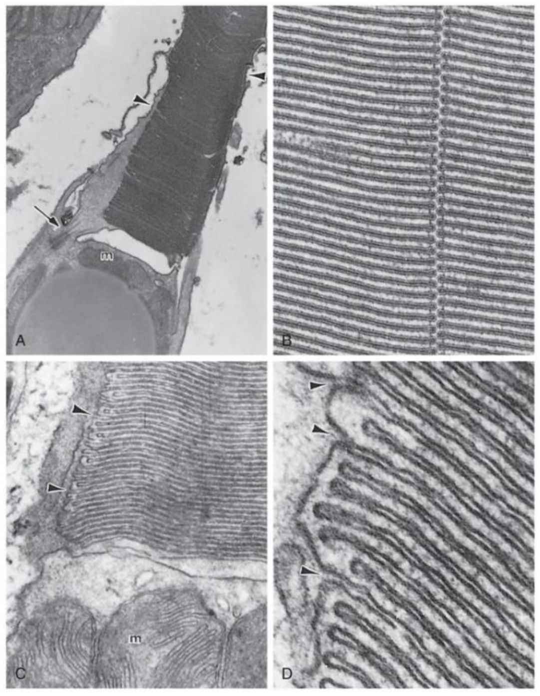


FIG. 22.18 Micrografías electrónicas de bastones del ojo de una rana y de conos del ojo de una ardilla. (A) Discos en el segmento externo y mitocondrias (m) en el segmento interno del bastón de una rana; la *flecha* señala un cilio que conecta los segmentos interno y externo (×16.200). (B) Mayor aumento de los discos del segmento externo del bastón de una rana (×76.500). (C) Unión de los segmentos externo e interno del cono de una ardilla (×28.800). (D) Mayor aumento de los discos del segmento externo de un cono del ojo de una ardilla que muestra la continuidad de las laminillas con el plasmalema *(puntas de flecha)* (×82.800). (Tomado de Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text-Atlas of Histology.* Philadelphia: WB Saunders; 1988.)

El **segmento interno del bastón** está separado del segmento externo por una constricción llamada **tallo de conexión.** A través del tallo de conexión y hasta el segmento externo del bastón pasa un cilio modificado (que carece de los microtúbulos centrales) que se origina en un cuerpo basal localizado en el extremo apical del segmento interno. Cerca de la interfase con el tallo de conexión se agrupan abundantes mitocondrias y gránulos citoplásmicos de glucógeno, ambos necesarios para la producción de energía. Basalmente a las mitocondrias, el citoplasma es rico en microtúbulos, polisomas, REL, RER y aparatos de Golgi. Las proteínas producidas en el segmento interno migran al segmento externo, donde se incorporan a los discos. Los discos migran gradualmente hacia el extremo apical del segmento externo y finalmente se eliminan en las vainas de las células pigmentadas, donde serán fagocitados. El tiempo que transcurre entre la incorporación de las proteínas, su migración y finalmente su eliminación es inferior a 2 semanas. La membrana plasmática lateral del segmento interno contiene bombas de sodio-potasio dependientes de trifosfato de adenosina (ATP), que introducen potasio y extraen sodio del bastón. La membrana lateral del segmento interno también contiene canales de K^+ sin compuerta a través de los cuales estos iones salen del bastón. Estos canales iónicos funcionan de la misma forma, independientemente de si la luz incide o no sobre el bastón y mantienen el potencial de la membrana plasmática en −40 mV. Cuando la luz incide en un bastón, los canales iónicos de Na^+ dependientes de GMPc del segmento externo se cierran, el sodio no puede entrar en el bastón y la cara citoplásmica de la membrana del bastón se hace más negativa (de −70 a −80 mV) en comparación con su cara externa, lo que produce la **hiperpolarización** del bastón. *Por tanto, es la hiperpolarización del plasmalema y no su despolarización lo que activa el bastón.*

Se ha comentado anteriormente que la membrana del bastón contiene un pigmento sensible a la luz conocido como **rodopsina,** una molécula fotosensible compuesta por un pigmento de tipo caroteno, **11-*cis*-retinal** y la proteína **escotopsina.** Cuando los fotones inciden sobre la rodopsina, el *cis*-retinol se transforma en picosegundos en **retinal todo-*trans*** al cambiar su conformación molecular de forma curva a otra más recta. Este cambio conformacional altera la unión entre el retinal y la escotopsina. En cuestión de milisegundos, la molécula de rodopsina se transforma en **rodopsina activada,** que es la responsable de las alteraciones eléctricas en el bastón. La rodopsina activada es estable solo durante 1-2 s, y después es digerida por la actividad de la enzima **rodopsina cinasa** en retinal todo-*trans* y escotopsina. Con el fin de sustituir la rodopsina, se produce una reacción que requiere energía en la que la enzima **retinal isomerasa** convierte el retinal todo-*trans* en retinal 11-*cis*. Una vez convertida, se une inmediatamente a escotopsina para formar rodopsina. Curiosamente, esta misma enzima puede convertir la **vitamina A (retinol 11-*cis*)** en retinal 11-*cis*, asegurando de este modo un abundante aporte de rodopsina.

La rodopsina activada actúa sobre la **transducina,** un tipo de proteína G, induciéndola para que active la enzima GMPc fosfodiesterasa que convierte el GMPc en 5′-GMPc. La reducción de los niveles de GMPc hace que los canales de sodio del segmento externo se cierren, ya que GMPc no se une a las compuertas, evitando la entrada de iones Na^+ en el bastón y haciendo que su membrana plasmática se hiperpolarice. Es interesante señalar que el impacto de incluso un único fotón sobre un bastón tiene un efecto tremendo al ser capaz de provocar el desplazamiento de millones de iones sodio dentro del bastón (fig. 22.19).

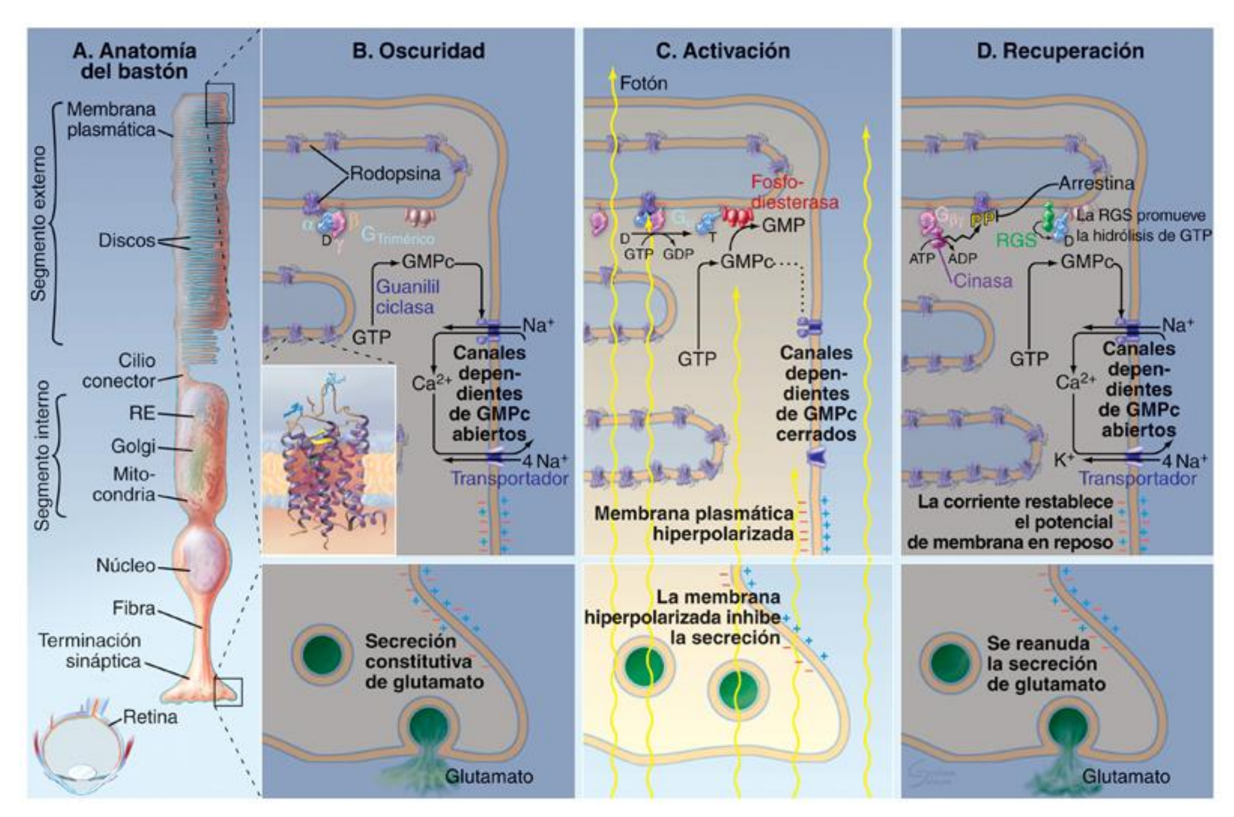


FIG. 22.19 Transducción visual en vertebrados. (A) Representación de un bastón. Los discos en el segmento externo son ricos en rodopsina. *RE,* retículo endoplasmático. (B-D) Representaciones de porciones pequeñas de un segmento externo *(paneles superiores)* y el terminal sináptico de un bastón *(paneles inferiores)* en tres estados fisiológicos. Los componentes activos están resaltados en colores brillantes. (B) Célula en reposo en la oscuridad. La producción constitutiva de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) mantiene abierto la mayor parte del tiempo un subtipo de canales dependientes de GMPc en la membrana plasmática, permitiendo el flujo de entrada de Na^+ y de Ca^{2+}. Con este potencial de membrana, el terminal sináptico secreta constitutivamente el neurotransmisor glutamato. El Ca^{2+} abandona el segmento externo a través de un intercambiador de sodio/calcio en el segmento externo; el Na^+ abandona la célula a través de la bomba de sodio en la membrana plasmática del segmento interno. (C) La absorción de un fotón activa una rodopsina, permitiéndole catalizar el intercambio de GTP por la GDP unida a numerosas moléculas de transducina (GT). Esto disocia la GTα de la GTγ. Cada GTα-GTP se une y activa una molécula de fosfodiesterasa (unida al disco de membrana mediante grupos isoprenilos N-terminal), lo cual convierte rápidamente el GMPc en monofosfato de guanosina (GMP). A medida que disminuye la concentración de GMPc libre, se cierran los canales dependientes de GMPc, lo que conlleva la despolarización de la membrana plasmática y la inhibición de la secreción de glutamato en el cuerpo sináptico. (D) La recuperación se inicia cuando la rodopsina cinasa fosforila la rodopsina activada. La fosfodiesterasa y una proteína RGS colaboran en estimular la hidrólisis de la GTP unida a la GT, devolviendo la GT al estado GTα-GDP inactivo. La síntesis de GMPc por la guanilil ciclasa devuelve la concentración citoplásmica de GMPc a sus valores de reposo y abre los canales dependientes de GMPc. La secreción constitutiva de glutamato se reanuda. *ADP,* difosfato de adenosina; *ATP,* trifosfato de adenosina. (Tomado de Pollard TD, Earnshaw WC. *Cell Biology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. Fig. 27.2.)

Como ya se ha indicado, la activación de los bastones no se induce por despolarización, como en la mayoría de las células; en su lugar, es la hiperpolarización inducida por la luz la señal que se transmite a través de las diversas capas celulares hasta las células ganglionares, donde genera un potencial de acción a lo largo de los axones hasta el encéfalo.

La **región nuclear** del bastón alberga el núcleo y muchos de los orgánulos de la célula. La **región sináptica** presenta cortas prolongaciones citoplásmicas que establecen sinapsis con las células bipolares y horizontales. Las vesículas sinápticas alojadas en la región sináptica contienen la sustancia neurotransmisora **glutamato,** que es liberado continuamente a la hendidura sináptica cuando los bastones **no están** hiperpolarizados.

Los bastones son más sensibles a la luz azul-verdosa cuya longitud de onda está alrededor de los 505 nm y son completamente insensibles a la luz roja y de mayor longitud de onda (640 nm).

Correlaciones clínicas

Una falta grave de vitamina A causa **ceguera nocturna** debido a que se reduce mucho la cantidad de rodopsina disponible. Dado que la vitamina se almacena en gran cantidad en el hígado, tiene que producirse hasta 1 año de déficit en la dieta del individuo para que la ceguera nocturna se haga evidente. Afortunadamente, la ceguera nocturna causada por deficiencia de vitamina A puede revertirse rápidamente con inyecciones de esta vitamina.

Conos

Los conos son fotorreceptores especializados de la retina para la percepción de la luz brillante y el color.

Aunque la morfología y la función de los conos son similares a las de los bastones, los conos se activan con la luz brillante y portan mayor agudeza visual en comparación con los bastones. Existen tres tipos de conos –conos L (longitud de onda larga), conos M (longitud de onda media) y conos S (longitud de onda corta)–, cada uno de los cuales contiene una variedad diferente del fotopigmento **opsina,** conocida como **fotopsina,** y responden a diferentes longitudes de onda de la luz. Por tanto, cada variedad de fotopsina responde con una sensibilidad máxima a uno de los tres colores del espectro, rojo, verde y azul. La diferencia reside en las opsinas más que en el 11-*cis* retinal (v. tablas 22.1 y 22.2).

Los conos son células alargadas (60 µm de longitud por 5-8 µm de diámetro), siendo más largos y estrechos en la fóvea central (70 µm de largo por 1,5 µm de diámetro). Su estructura es similar a la de los bastones, con las siguientes excepciones (fig. 22.20; v. figs. 22.17B y 22.18):

- Su terminación apical (segmento externo) tiene más forma de cono que de cilindro.
- Los discos de los conos están compuestos por laminillas del plasmalema conectadas con la membrana plasmática, al contrario que las laminillas de los bastones, que están separadas de la membrana.
- La proteína producida en el segmento interno de los conos se inserta en los discos en todo el segmento externo. En los bastones, se concentra en la región más distal del segmento externo.
- Al contrario que los bastones, los conos son sensibles al color y proporcionan mayor agudeza visual.
- El reciclaje del fotopigmento en los conos no necesita de las células pigmentadas de la retina para su procesamiento.
- Los conos no son tan sensibles a la luz como los bastones (como mucho, 100 veces menos), pero son capaces de discriminar el color en condiciones relativamente mal iluminadas.
- Las vesículas sinápticas alojadas en la región sináptica de los conos, al igual que en los bastones, contienen la sustancia neurotransmisora **glutamato,** que se deja de liberar a la hendidura sináptica cuando se hiperpolarizan.

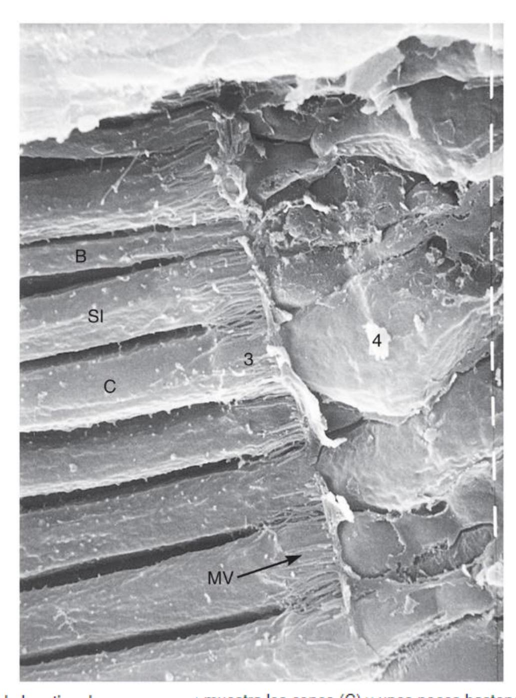


FIG. 22.20 Micrografía electrónica de barrido de la retina de un mono que muestra los conos (C) y unos pocos bastones (B) (×5.800). *3,* membrana limitante externa; *4,* capa nuclear externa; *MV,* microvellosidades pertenecientes a las células de Müller; *SI,* segmentos internos. (Tomado de Borwein B, Borwein D, Medeiros J, McGowan J. The ultrastructure of monkey foveal photoreceptors, with special reference to the structure, shape, size, and spacing of the foveal cones. *Am J Anat.* 1980;159:125-146. Reproducido con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)

El mecanismo fotorreceptor en los conos es muy similar al de los bastones, pero los conos reaccionan a diferentes longitudes de onda que los bastones (v. tabla 22.2).

Tabla 22.2

Absorción máxima de luz por las opsinas en los bastones y los conos

Bastones/conos	Longitud de onda de la luz (nm)
Bastones	505
Pigmento sensible al azul en los conos (conos S)	445
Pigmento sensible al verde en los conos (conos M)	535
Pigmento sensible al rojo en los conos (conos L)	570

L, longitud de onda larga; *M*, longitud de onda media; *S*, longitud de onda corta *(short)*.

Correlaciones clínicas

Cada tipo de cono puede distinguir aproximadamente 100 matices de color. La mayoría de los mamíferos tienen dos tipos de conos y se dice que son **dicromáticos;** por tanto, diferencian 10.000 colores distintos. Puesto que los seres humanos tienen tres tipos de conos, se dice que son tricromáticos y son capaces de distinguir 1 millón de colores diferentes. Se ha visto que algunas personas tienen cuatro tipos de conos, tetracrómicos, y pueden diferenciar 100 millones de colores distintos.

Membrana limitante externa (capa 3)

Aunque en las descripciones de las capas de la retina aún se utiliza el término ***membrana limitante externa,*** esta estructura no es una membrana. Las micrografías electrónicas han puesto de manifiesto que esta «capa» es una región de uniones adherentes entre las células de Müller (células neurogliales modificadas) y los fotorreceptores. Distalmente, las microvellosidades de las células de Müller se proyectan a los intersticios entre los segmentos internos de los bastones y los conos.

Capa nuclear externa (capa 4)

La **capa nuclear externa** es una zona ocupada principalmente por los núcleos de los bastones y los conos. En las secciones histológicas, los núcleos de los bastones son más pequeños, más redondeados y con tinción más oscura que los núcleos de los conos.

Capa plexiforme externa (capa 5)

En la **capa plexiforme externa** se localizan las **sinapsis axodendríticas** entre las células fotorreceptoras y las dendritas de las células bipolares y horizontales. En esta capa existen dos tipos de sinapsis: 1) *sinapsis planas,* que muestran la histología sináptica habitual, y 2) *sinapsis invaginadas.* Las sinapsis invaginadas son únicas, porque constan de una dendrita de una única célula bipolar y una dendrita de cada dos células horizontales, formando así una **tríada.** En esta región sináptica invaginada se localiza una laminilla en forma de cinta **(cinta sináptica)** que contiene el neurotransmisor. Se cree que esta estructura captura y facilita la distribución del neurotransmisor glutamato a lo largo de la membrana.

Capa nuclear interna (capa 6)

La **capa nuclear interna** está compuesta por los núcleos de las células bipolares, las horizontales, las amacrinas y las de Müller.

Las **neuronas bipolares** se encuentran interpuestas entre las células fotorreceptoras y las células ganglionares. Estas neuronas pueden contactar con muchos bastones (10 cerca de la mácula y hasta 100 cerca de la *ora serrata*), permitiendo el sumatorio de las señales, lo que es especialmente útil con luz de baja intensidad. Sin embargo, los conos no convergen, al menos no los que están cerca de la fóvea. En su lugar, cada cono hace sinapsis con varias células bipolares, intensificando más la agudeza visual. Los axones de las células bipolares hacen sinapsis con las dendritas de las células ganglionares. Existen dos tipos de neuronas bipolares: las que se **despolarizan** al ser estimuladas por el glutamato liberado por los bastones o conos, y las que se **hiperpolarizan** con la estimulación. Se cree que los dos tipos de células ayudan a intensificar el contraste visual (v. más adelante).

Las **células horizontales** localizadas en esta capa hacen sinapsis con las uniones sinápticas entre las células fotorreceptoras y las células bipolares. Como su nombre indica, estas células transmiten la información solo en un plano horizontal (es decir, en la capa plexiforme externa) desde los bastones y conos hasta las células bipolares. Estas células refuerzan el contraste visual permitiendo la transmisión de los impulsos desde las células bipolares que han sido estimuladas en la proximidad inmediata de los conos y bastones que están hiperpolarizados, pero inhiben la transmisión de los impulsos por las células bipolares periféricas a la zona de incidencia de la luz. Este mecanismo se conoce como ***inhibición lateral.***

Las **células amacrinas** se localizan en el límite interno de esta capa. Todas sus dendritas salen de una zona de la célula y terminan en complejos sinápticos entre las células bipolares y las células ganglionares. También hacen sinapsis con las **células interproximales** que están entremezcladas con los cuerpos de las células bipolares. Existen muchos tipos diferentes de células amacrinas, algunas hacen sinapsis con las células bipolares y ganglionares, otras con algunas células bipolares y otras con células amacrinas. Algunas células amacrinas responden cuando comienza la señal visual y otras cuando termina. Por tanto, responden a cambios en la intensidad de la luz, mientras que otras células amacrinas responden al movimiento de un objeto a través del campo visual. Básicamente, las células amacrinas parecen funcionar como interneuronas que controlan si una información visual específica debe transmitirse al centro visual del encéfalo.

Las **células de Müller** son células neurogliales que se extienden entre el cuerpo vítreo y los segmentos internos de los bastones y los conos. Es aquí donde las células de Müller terminan formando uniones adherentes con las células fotorreceptoras, representadas por la membrana limitante externa. Las microvellosidades se extienden desde su superficie apical. Por ello, las células de Müller funcionan como células de soporte para la retina nerviosa. Este soporte es doble: físico/fisiológico y como conductor de la luz.

- **Soporte físico/fisiológico.** Implica el mantenimiento de las interacciones entre las células de la retina, regula las concentraciones extracelulares de iones, las concentraciones de neurotransmisores y aísla los diversos componentes celulares de la retina.
- **Soporte en la transmisión de la luz.** Implica la separación de las diferentes longitudes de onda de la luz para los bastones y los conos que están diseñados para su recepción máxima. Por tanto, las células Müller parecen actuar como si fueran cables de fibra óptica específicos de longitud de onda.

Capa plexiforme interna (capa 7)

Las prolongaciones de las células amacrinas, bipolares y ganglionares están entremezcladas en la capa plexiforme interna. Las **sinapsis axodendríticas** entre los axones de las células bipolares y las dendritas de las células ganglionares y amacrinas también se localizan en esta capa. Como en la capa plexiforme externa, en la interna existen dos tipos de sinapsis: *planas* e *invaginadas*. Las sinapsis invaginadas constan de un axón de una única célula bipolar y dos dendritas de células amacrinas o ganglionares, o bien una dendrita de cada una de estas células, formando así una **díada.** En esta sinapsis también se localiza una forma acortada de la **cinta sináptica,** que contiene neurotransmisores.

Capa de células ganglionares (capa 8)

En la **capa de células ganglionares** se localizan los cuerpos celulares de las grandes neuronas multipolares de las células ganglionares, de hasta 30 µm de diámetro. Los axones de estas neuronas viajan hasta el encéfalo. La hiperpolarización de los bastones y los conos activa indirectamente estas células ganglionares, que generan un potencial de acción que viaja por sus axones hasta el encéfalo a través del sistema de relevo visual. Existen cuatro tipos de células ganglionares: células W, células X y células Y dedicadas a la visión, y **células gliales retinianas fotosensibles (CGRFS)** dedicadas a transmitir la información a la glándula pineal, informando a esta estructura de si es de día o de noche y regulando el reflejo pupilar.

- **Células ganglionares W.** Son las más pequeñas, con un cuerpo celular de aproximadamente 10 µm de diámetro, y las más lentas, con una velocidad de conducción de 8 m/s. Las células amacrinas y las células bipolares que hacen sinapsis con las células W transmiten principalmente la información de los bastones y son responsables de gran parte de la visión nocturna.
- **Células ganglionares X.** Constituyen la mayoría de las células ganglionares y tienen de 10 a 15 µm de diámetro y una velocidad de conducción de 15 m/s. Estas células son responsables de la mayor parte de la visión del color, porque reciben información de las células amacrinas y bipolares que hacen sinapsis con los conos. Cada célula X recibe información de una pequeña región de la retina; por tanto, proporciona información específica para la localización del fenómeno visual.
- **Células ganglionares Y.** Son más grandes y transmiten la información más rápidamente que las células W o X, alcanzando las 30 µm de diámetro y una velocidad de conducción de al menos 50 m/s. Reciben información de las células bipolares y amacrinas de grandes zonas del campo visual. Las células ganglionares Y son responsables de controlar los cambios en todo el campo visual, pero no aportan información precisa sobre la localización del fenómeno visual.
- **Células gliales retinianas fotosensibles.** Las **CGRFS** constituyen una proporción muy pequeña de las células ganglionares de la retina, un 2-3%. Estas células contienen un fotopigmento similar a las opsinas de bastones y conos conocido como **melanopsina.** Se proyectan al núcleo supraquiasmático e indirectamente a la glándula pineal, regiones responsables del establecimiento del ritmo circadiano corporal. Cuando las CGRFS se exponen a la luz envían información a estas regiones indicando la presencia de luz. Cuando no envían información, significa que está oscuro. Es interesante que las CGRFS también reciben impulsos de las células amacrinas y las células bipolares que hacen sinapsis con los bastones y conos, y proporcionan un sistema redundante que asegura que las zonas del encéfalo responsables del ritmo circadiano reciban información pertinente sobre la luz del día y de la oscuridad (v. apartado «Glándula pineal» en el cap. 13). Estas células también son responsables del reflejo pupilar, en el que la pupila se abre o cierra dependiendo de la cantidad de luz que incide sobre la retina.

Capa de fibras del nervio óptico (capa 9)

Las fibras nerviosas están representadas por los axones no mielinizados de las células ganglionares en la **capa de fibras del nervio óptico.** Estos axones se mielinizan cuando el nervio perfora la esclerótica.

Membrana limitante interna (capa 10)

La **membrana limitante interna** está compuesta por las láminas basales de las células de Müller.

Fóvea central y foveola

La **fóvea central** es una zona especializada avascular de la retina de aproximadamente 1,5 mm de diámetro. Es la región central de la mácula lútea, que mide unos 5,5 mm. La porción central de esta zona es la **foveola,** que es la que aporta la máxima agudeza visual y que mide alrededor de 0,35 mm. La foveola no tiene bastones; su capa 2, la capa de los conos y bastones, contiene casi en su totalidad conos densamente empaquetados, de modo que algunas de las restantes capas de la retina se ven desplazadas. Estos conos son en cierto modo diferentes del resto de conos de la retina, ya que son más estrechos, y miden solamente 1,5 µm de diámetro. Por lo tanto, pueden encontrarse más conos por unidad de área en esta zona que en cualquier otro sitio de la retina. Podría pensarse en la configuración de los conos en la foveola como una región de alta definición, ya que hay más «píxeles» por unidad de área. El número de conos disminuye y el número de bastones aumenta a medida que se incrementa la distancia desde la foveola (figs. 22.21 y 22.22).

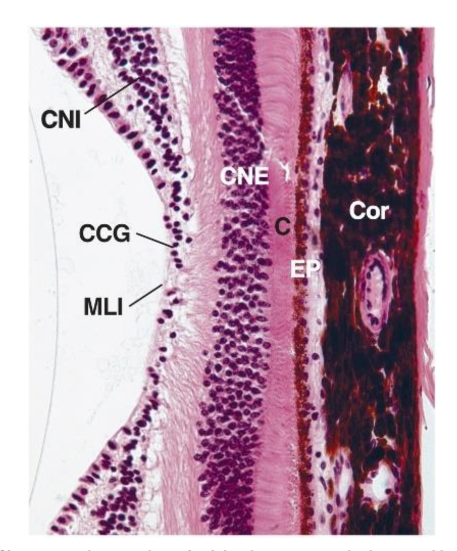


FIG. 22.21 La retina en la foveola, el centro de la fóvea central es mucho más delgada que en cualquier otro sitio. Obsérvese que, como cabría esperar, la membrana limitante interna (MLI) se apoya contra la capa de células ganglionares (CCG), pero la capa de fibras del nervio óptico y la capa nuclear interna (CNI) están ausentes. La capa plexiforme externa, la capa nuclear externa (CNE), la membrana limitante externa y la capa de conos (C) están presentes; sin embargo, los bastones están ausentes. El epitelio pigmentario (EP) se adhiere con fuerza a la coroides (Cor) (×132).

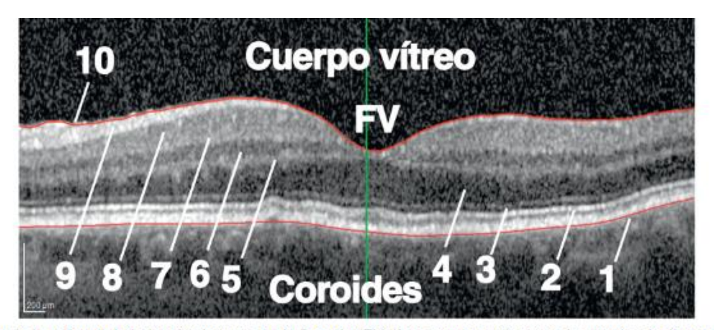


FIG. 22.22 Esta tomografía óptica de la retina del ojo izquierdo muestra la foveola (FV, *línea verde vertical que la atraviesa*), demuestra que una serie de capas retinianas desaparecen en la foveola. Como se describe anteriormente en el texto, las capas retinianas, empezando en la coroides, se numeran del 1 al 10. Epitelio pigmentario de la retina (1); lámina de bastones y conos (2); membrana limitante externa (3); capa nuclear externa (4); capa plexiforme externa (5); capa nuclear interna (6); capa plexiforme interna (7); capa de células ganglionares (8); capa de fibras del nervio óptico (9), y membrana limitante interna (10). (Por cortesía del Dr. Roma Desai, O.D.)

Procesamiento de la imagen en la retina

Durante bastante tiempo se creyó que las células fotorreceptoras (bastones y conos) de la retina transmitían datos puros al encéfalo para su procesamiento. Según ese concepto, se pensaba que la retina actuaba como una cámara digital que enviaba píxeles al encéfalo y que las neuronas de la corteza visual interpretaban los píxeles como imágenes visuales que se asociaban con cuadros del mundo exterior. En la pasada década, esta visión ha cambiado mucho al demostrar que una cantidad considerable del procesamiento previo de estos píxeles tiene lugar en la propia retina y que la información que se transmite a la corteza visual es una representación mucho más elaborada del mundo externo de lo que se creyó anteriormente. Parece que la retina construye una serie de «vídeos» primitivos que envía a la corteza visual. Algunos de estos vídeos contienen solo la periferia de las imágenes enfocadas en la retina, mientras que otros proporcionan datos relacionados con siluetas y características esenciales, y otros se centran en la dirección y la duración del movimiento a través del campo visual. Estos vídeos son los que se envían a la corteza visual, cuyas neuronas «recopilan» y «editan» la información para construir una imagen completa de la escena real que percibe el individuo.

Estructuras accesorias del ojo

Conjuntiva

La conjuntiva es la membrana mucosa que reviste los párpados y se refleja en la esclerótica de la superficie anterior del ojo.

Una membrana mucosa transparente conocida como **conjuntiva** reviste la superficie interna de los párpados **(conjuntiva palpebral)** y cubre la esclerótica de la porción anterior del ojo **(conjuntiva bulbar).** La conjuntiva está compuesta por un epitelio estratificado cilíndrico que contiene células caliciformes sobre una lámina basal y una lámina propia formada por tejido conjuntivo laxo. Las secreciones de las células caliciformes forman parte de la **película lagrimal,** que ayuda a la lubricación y protección del epitelio de la cara anterior del ojo. En la unión esclerocorneal, donde comienza la córnea, la conjuntiva se continúa con el **epitelio** plano estratificado **de la córnea,** que carece de células caliciformes.

Correlaciones clínicas

La **conjuntivitis** es una inflamación de la conjuntiva, generalmente asociada con hiperemia (flujo sanguíneo excesivo) y secreción. Puede estar causada por varios microorganismos bacterianos, virus, alérgenos y parásitos. Algunas formas de conjuntivitis son extremadamente contagiosas y lesivas para el ojo y si no se tratan pueden causar ceguera.

Párpados

Los párpados, cubiertos externamente por piel e internamente por la conjuntiva, proporcionan una barrera protectora para la superficie anterior del ojo.

Los párpados se forman como pliegues de piel que cubren la superficie anterior del ojo en desarrollo. Por tanto, su superficie externa está cubierta por un epitelio plano estratificado; su superficie interna está cubierta por la conjuntiva palpebral en la **fisura palpebral.** Los párpados se sostienen por el armazón de las **placas tarsales** compuestas por tejido conjuntivo fibroso denso. En la piel de los párpados se localizan glándulas sudoríparas, así como delicados pelos y glándulas sebáceas. La dermis de los párpados generalmente es más delgada que en el resto de la piel, contiene numerosas fibras elásticas y no tiene grasa. Los márgenes de los párpados tienen las **pestañas** dispuestas en tres o cuatro filas, pero no presentan músculos erectores del pelo.

Las glándulas sudoríparas modificadas llamadas ***glándulas de Moll*** forman una sencilla espiral antes de abrirse en los folículos de las pestañas. Las **glándulas de Meibomio** son glándulas sebáceas modificadas localizadas en el tarso de cada párpado y se abren en su borde libre. La sustancia oleosa que secretan estas glándulas se incorpora a la película lagrimal e impide la evaporación de las lágrimas. Existen otras glándulas sebáceas modificadas más pequeñas, las **glándulas de Zeis,** que se asocian con las pestañas y secretan su producto oleoso a sus folículos pilosos.

Aparato lagrimal

El aparato lagrimal mantiene lubricada la superficie anterior del ojo con las lágrimas, evitando la deshidratación de la córnea.

El aparato lagrimal de cada ojo consta de:

- **Glándula lagrimal,** que secreta el **líquido lagrimal** (lágrimas).
- **Canalículos lagrimales,** que retiran el líquido lagrimal de la superficie del ojo.
- **Saco lagrimal,** una porción dilatada del sistema de conductos.
- **Conducto nasolagrimal,** que transporta el líquido lagrimal hasta la cavidad nasal.

La **glándula lagrimal** tiene dos partes bien distintas. La más grande, con forma de almendra, se sitúa en la fosa lagrimal en la cara superolateral de la órbita; la más pequeña, la parte palpebral, está unida al fórnix de la conjuntiva, justo por fuera del saco conjuntival. Las dos partes se unen por sus caras laterales. Sus 6-12 conductos secretores se abren al saco conjuntival en la porción lateral del fórnix conjuntival superior. Es una glándula serosa tubuloacinar compuesta, similar a la glándula parótida. Presenta células mioepiteliales que rodean completamente sus acinos secretores (figs. 22.23 y 22.24).

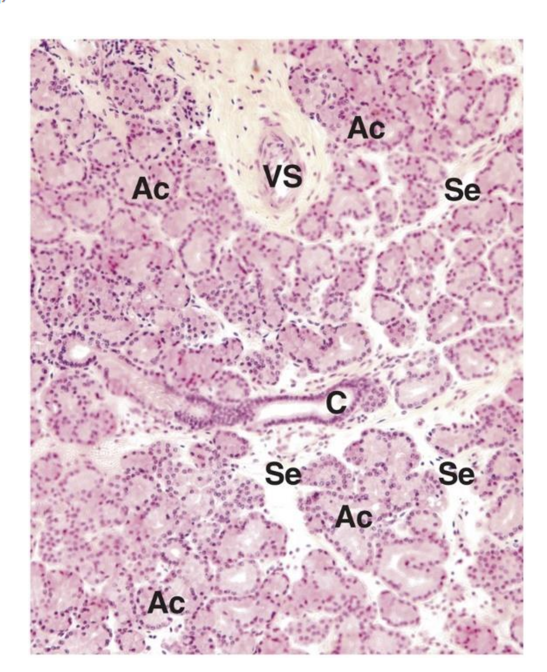


FIG. 22.23 Micrografía a bajo aumento que demuestra que la glándula lagrimal se divide en lobulillos mediante tabiques de tejido conjuntivo (Se), que contienen también vasos sanguíneos (VS) que entran y salen de la glándula y conductos (C), los cuales recogen las lágrimas desde los acinos (Ac) y las transportan a la superficie del globo ocular (×132).

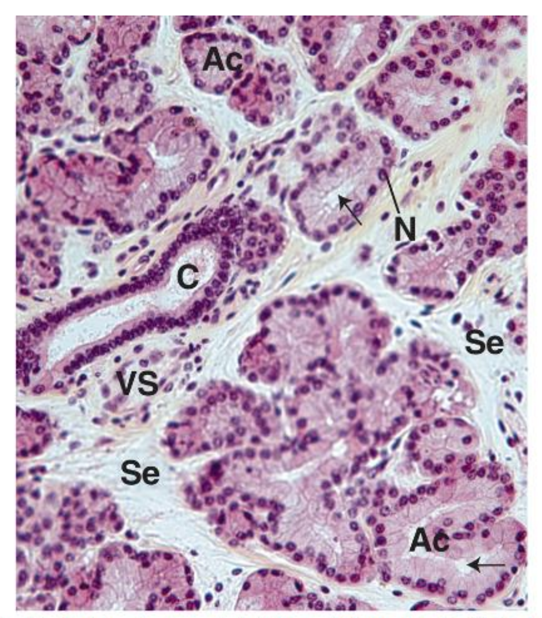


FIG. 22.24 Micrografía a aumento medio de la glándula lagrimal que muestra los tabiques de tejido conjuntivo (Se), así como los vasos sanguíneos (VS) y los conductos (C). Obsérvese la luz *(flechas)* de los acinos (Ac) y los núcleos (N) de las células acinares (×270).

El **líquido lagrimal (lágrima)** está formado en su mayor parte por agua. Este líquido es estéril y contiene la sustancia antibacteriana **lisozima,** que atraviesa los conductos secretores hasta entrar en el saco conjuntival. Los párpados superiores lavan con lágrimas la porción anterior de la esclerótica y la córnea mediante el parpadeo, manteniéndolas húmedas y protegidas de la deshidratación. El líquido lagrimal se elimina en dirección medial y entra en el **punto lagrimal,** una abertura localizada en cada uno de los márgenes mediales de los párpados superiores e inferiores. El punto lagrimal de cada párpado drena directamente a los **canalículos lagrimales,** los cuales se unen en un conducto común que acaba en el saco lagrimal. Las paredes de los canalículos lagrimales están revestidas por un epitelio plano estratificado.

El **saco lagrimal** es la porción superior dilatada del conducto nasolagrimal. Está revestido por un epitelio pseudoestratificado ciliado.

La continuación inferior del saco lagrimal, el **conducto nasolagrimal,** también está revestido por un epitelio pseudoestratificado ciliado. Este conducto transporta el líquido lagrimal hasta el meato inferior localizado en el suelo de la cavidad nasal.

Correlaciones clínicas

El **síndrome de ojo seco (SOS),** un trastorno por el cual el ojo no tiene suficiente humedad, es la enfermedad más frecuente de los ojos y afecta aproximadamente al 6% de la población, pero puede afectar a un tercio de los individuos de mayor edad. Estos individuos notan los ojos cansados, con picor e incomodidad. Las tres causas principales de SOS son la producción insuficiente de lágrimas, como en el síndrome de Sjögren u otras enfermedades, trastornos posmenopáusicos en mujeres, determinados fármacos y la secreción de lágrimas que se evaporan demasiado rápido. Recientemente se ha añadido una posible quinta causa: pasar períodos prolongados de tiempo mirando fijamente pantallas de ordenadores, tabletas o teléfonos móviles. Se ha observado que los individuos que miran fijamente estos dispositivos parpadean con menos frecuencia que cuando no están ocupados en esas tareas. Sus lágrimas se secan antes de que el parpadeo pueda extender la lágrima por la córnea. Si no se trata, el ojo seco puede causar ulceraciones corneales, cicatrización corneal y, en ocasiones, perforación de la córnea, así como acabar en una pérdida de visión.

Oído (aparato vestibulococlear)

El oído, el órgano de la audición y el equilibrio, está formado por tres regiones: oído externo, oído medio y oído interno.

El oído, el órgano de la audición y del equilibrio o estabilidad, se divide en tres partes: 1) el oído externo; 2) el oído medio (cavidad timpánica), y 3) el oído interno (fig. 22.25).

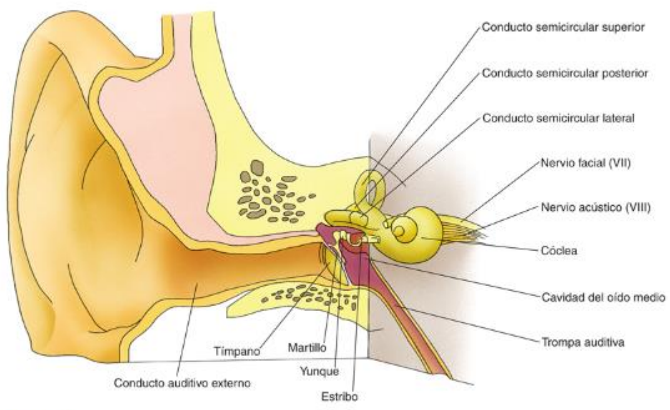


FIG. 22.25 Diagrama de la anatomía del oído.

La membrana timpánica (tímpano) traduce las ondas sonoras que recibe el **oído externo** en vibraciones mecánicas. Después, estas vibraciones son amplificadas por los huesecillos del **oído medio (cavidad timpánica)** y se transfieren al medio líquido del **oído interno** en la ventana oval. El oído interno, un laberinto óseo lleno de perilinfa en el que se encuentra suspendido un laberinto membranoso, regula la audición (la porción coclear) y mantiene el equilibrio (la porción vestibular). Los impulsos sensitivos de todo el aparato vestibular se transmiten al encéfalo a través de las dos divisiones del nervio vestibulococlear (VIII PC).

Oído externo

El oído externo está compuesto por la oreja, el conducto auditivo externo y la membrana timpánica.

El **oído externo** está formado por la oreja (pabellón auricular), el conducto auditivo externo y la membrana timpánica (v. fig. 22.25). La **oreja** se desarrolla a partir de partes del primer y segundo arcos branquiales. Su forma, tamaño y contorno específico generalmente son diferentes para cada persona, con similitudes familiares. El pabellón auricular está compuesto por una placa de cartílago elástico de forma irregular cubierto por una fina capa de piel que se adhiere estrechamente al cartílago. Este se continúa con el cartílago que recubre la porción cartilaginosa del conducto auditivo externo.

El **conducto auditivo externo** se extiende desde el pabellón auricular hasta la superficie externa de la membrana timpánica en el hueso temporal. Su porción superficial está compuesta por cartílago elástico que se continúa con el de la oreja. El hueso temporal sustituye el cartílago como soporte en los dos tercios internos del conducto. El conducto auditivo externo está cubierto por piel que contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas modificadas conocidas como ***glándulas ceruminosas,*** que producen un material ceroso llamado ***cerumen*** (cera del oído). El pelo y la cera adherente ayudan a evitar la penetración de objetos en la profundidad del conducto.

Correlaciones clínicas

1. La **cera del oído,** producida por las glándulas ceruminosas en la mayor parte de la población mundial, tiene una consistencia pegajosa. Sin embargo, un gran porcentaje de individuos con ascendencia del este asiático tiene un cerumen desecado y desmigajado que no forma una sustancia autoadhesiva. La formación de esta variedad seca de cerumen se debe a una mutación que apareció hace aproximadamente 25.000-30.000 años en el gen *ABCC11 (ATP-binding cassette subfamily C member 11).* Es curioso que las personas con esta mutación también tengan menor olor axilar que el resto de la población. (V. también cap. 14).
2. La **impactación de cerumen,** es decir, el bloqueo completo del conducto auditivo externo ocurre en el 10% de los niños pequeños, el 20% de los adultos y el 30% de las personas mayores, pero alcanza hasta al 60% de las personas de edad avanzada que viven en residencias para la tercera edad. Este cuadro, fácilmente remediable, puede provocar pérdida auditiva, acúfenos y vértigo. En los pacientes que ya sufren demencia puede empeorar el deterioro mental. La extracción del cerumen debe realizarla un otorrinolaringólogo o un especialista en audiología formado en la técnica. La autolimpieza mediante bastoncillos en Q u otros dispositivos no es recomendable, ya que este tipo de instrumentos empuja el tapón de cera más profundamente dentro del conducto, agravando los efectos perjudiciales del tapón de cera.

La **membrana timpánica** cubre el extremo más profundo del conducto auditivo externo. Representa la placa de cierre entre el primer surco faríngeo y la primera bolsa faríngea, donde el ectodermo, el mesodermo y el endodermo se encuentran en estrecha proximidad. La superficie externa de la membrana timpánica está cubierta por una epidermis delgada procedente del ectodermo, mientras que su superficie interna está formada por un epitelio plano o cúbico simple que procede del endodermo. Entre ambas capas epiteliales de la membrana timpánica se interponen fibras nerviosas sensitivas y una delgada capa de elementos mesodérmicos, como fibras de colágeno, fibras elásticas y fibroblastos. Esta membrana recibe las ondas sonoras transmitidas por el aire a través del conducto auditivo externo, que la hacen vibrar. De esta forma, las ondas sonoras se convierten en energía mecánica que se transmite a los huesecillos del oído medio.

Correlaciones clínicas

Las personas que padecen infecciones del oído medio experimentan en ocasiones un alivio brusco del dolor y sienten que cierta cantidad de líquido drena por la apertura del conducto auditivo externo. Esto se debe a la rotura del tambor timpánico, donde se había formado una pequeña perforación como resultado de la presión ejercida por el líquido contra el lado del oído medio de la membrana timpánica. En la mayoría de los casos, la rotura cicatriza en menos de 1 mes. En los niños pequeños que padecen infecciones recurrentes del oído medio se coloca un tubo de timpanostomía (un tubito pequeño) en la membrana timpánica durante unos pocos meses para que pueda ceder la infección y detener la acumulación de líquido o pus en el oído medio.

Oído medio

El oído medio (cavidad timpánica) aloja los tres huesecillos: martillo, yunque y estribo.

El **oído medio** o **cavidad timpánica** es un espacio lleno de aire localizado en la porción petrosa del hueso temporal. Este espacio se comunica posteriormente con las celdillas aéreas mastoideas y anteriormente con la faringe a través de la **trompa auditiva (trompa de Eustaquio)** (v. fig. 22.25). Los tres huesecillos están alojados en este espacio y se sitúan entre la membrana timpánica y la membrana de la ventana oval.

La porción superior de la cavidad timpánica está revestida por un epitelio plano simple, mientras que el resto de la cavidad presenta un epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que es continuación del revestimiento interno de la membrana timpánica y del epitelio de la proximidad de la trompa auditiva.

Correlaciones clínicas

La cavidad timpánica está revestida de dos epitelios diferentes. De acuerdo con las últimas investigaciones, el epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado deriva del endodermo, mientras que el epitelio plano simple se origina en la cresta neural. Esta región de la cavidad timpánica es menos resistente a las infecciones microbianas que la región cercana a la trompa auditiva y al revestimiento interno del tímpano.

La lámina propia sobre la pared ósea se adhiere a ella muy estrechamente y no contiene glándulas, pero la lámina propia sobre la porción cartilaginosa contiene muchas glándulas mucosas cuyos conductos se abren a la luz de la cavidad timpánica. Además, en la proximidad de la abertura faríngea hay células caliciformes y tejido linfoide. En su tercio más profundo, la carcasa de la cavidad timpánica da paso al cartílago a medida que se aproxima a la trompa auditiva.

Durante la deglución, al sonarse la nariz y al bostezar, se abre el orificio faríngeo de la trompa auditiva permitiendo que se iguale la presión del aire en la cavidad timpánica con la del conducto auditivo externo localizado al otro lado de la membrana timpánica. Por ello, al realizar estas acciones se atenúa la «presión en el oído» durante el ascenso o descenso rápido cuando se vuela en avión o al subir en ascensor muy rápido en un edificio alto.

En la pared medial de la cavidad timpánica existen dos aberturas, la **ventana oval** y la **ventana redonda,** que conectan la cavidad del oído medio con el oído interno. Estas dos ventanas son huecos de la **pared ósea** cubiertos por membrana. Los tres huesecillos, el **martillo,** el **yunque** y el **estribo** se articulan en serie mediante articulaciones sinoviales revestidas por epitelio plano simple. El martillo se inserta en la membrana timpánica y el yunque está interpuesto entre este y el estribo, el cual a su vez se inserta en la ventana oval. Existen dos pequeños músculos esqueléticos, el **músculo tensor del tímpano** y el **músculo del estribo,** que modulan los movimientos de la membrana timpánica y los huesecillos para evitar la lesión por sonidos muy intensos. Las vibraciones de la membrana timpánica ponen en movimiento los huesecillos. Debido a su acción de palanca, las oscilaciones se magnifican haciendo vibrar la membrana de la ventana oval, poniendo en movimiento el medio líquido de la división coclear del oído interno. Esencialmente, la fuerza del movimiento debido a la acción de palanca se incrementa por un factor de aproximadamente 1,3. La superficie de la membrana timpánica (55 mm^2) es 17 veces mayor que la de la base del estribo (3,2 mm^2), y estos dos factores (17 veces 1,3) significan que la fuerza que actúa sobre el líquido al otro lado de la ventana oval es 22 veces la fuerza que impacta sobre la membrana timpánica, amplificando por un factor de 22 la energía de las ondas sonoras originales que entran por el conducto auditivo externo.

Oído interno

El **oído interno** está formado por el **laberinto óseo,** una cavidad excavada en la porción petrosa del hueso temporal, y por el **laberinto membranoso,** que se encuentra suspendido en el interior del laberinto óseo (fig. 22.26).

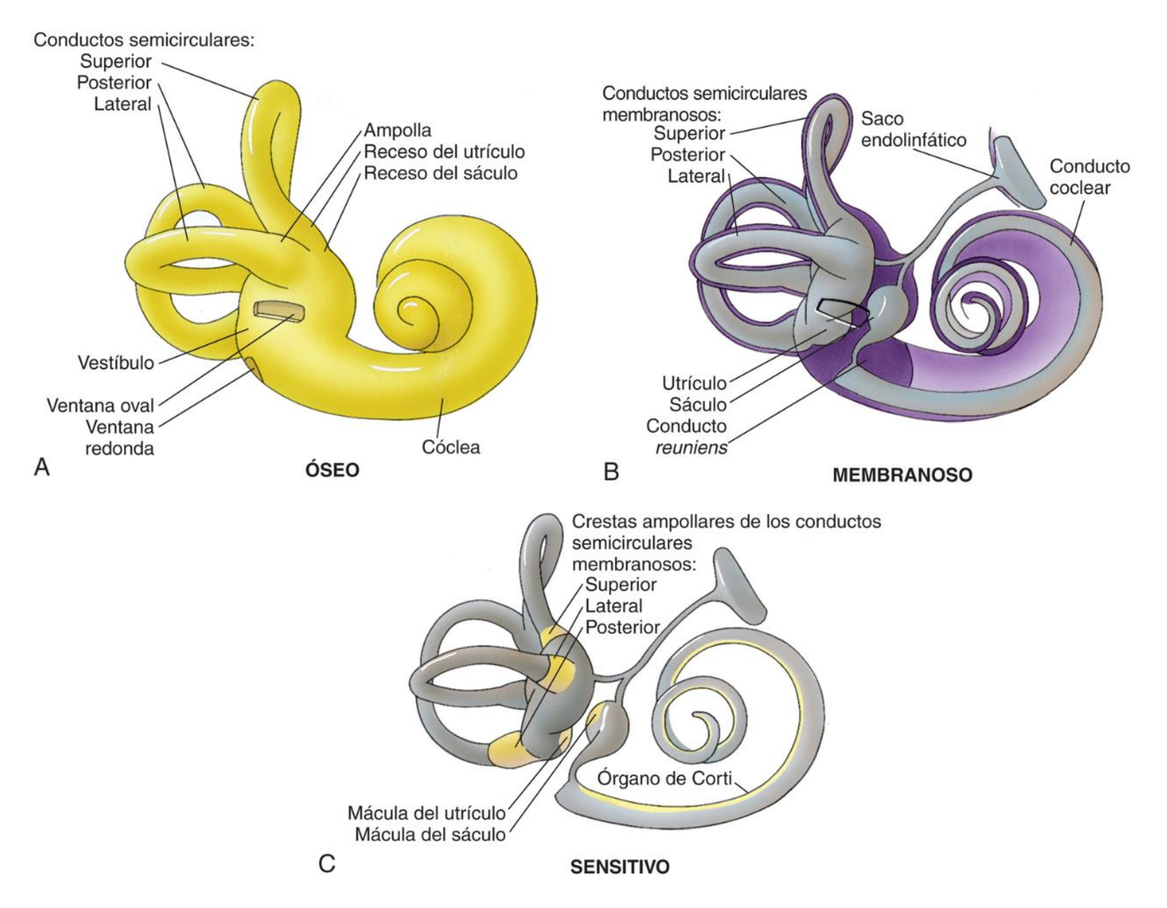


FIG. 22.26 Diagrama de la cóclea del oído interno. (A) Anatomía del laberinto óseo. (B) Anatomía del laberinto membranoso. (C) Laberinto sensitivo.

Laberinto óseo

El laberinto óseo tiene tres componentes: conductos semicirculares, vestíbulo y cóclea.

El **laberinto óseo,** formado por los conductos semicirculares, el vestíbulo y la cóclea, está revestido por el endostio y separado del laberinto membranoso por el **espacio perilinfático.** Este espacio está lleno de un líquido claro de composición similar al líquido extracelular, llamado **perilinfa** (tabla 22.3), en el cual se encuentra suspendido el laberinto membranoso.

Tabla 22.3

Concentraciones de sodio y potasio en la perilinfa, la endolinfa, el líquido extracelular y el citosol

Líquido	Sodio (mmol/l)	Potasio (mmol/l)
Perilinfa	140	7
Endolinfa	1,3	157
Líquido extracelular	140	5
Citosol	12	140

Los tres **conductos semicirculares** (**superior, posterior** y **lateral**) están orientados formando 90° entre sí (v. fig. 22.26). Uno de los extremos de cada conducto está dilatado; esta zona expandida se llama **ampolla.** Los tres conductos semicirculares se originan en el vestíbulo y vuelven a este, pero uno de cada dos conductos comparte una abertura al vestíbulo. En consecuencia, en lugar de seis existen solo cinco orificios al vestíbulo. En el interior de los conductos se encuentran suspendidos los **conductos semicirculares membranosos,** que se denominan según el conducto semicircular correspondiente.

El **vestíbulo** es la porción central del laberinto óseo localizada entre la cóclea localizada anteriormente y los conductos semicirculares posteriormente. Su pared lateral contiene la **ventana oval (ventana vestibular),** cubierta por una membrana en la que se inserta la base del estribo, y la **ventana redonda (ventana coclear),** cubierta solo por una membrana. El vestíbulo también contiene las regiones especializadas del laberinto membranoso (el **utrículo** y el **sáculo**).

La **cóclea** se origina como una espiral ósea hueca que gira sobre sí misma dos veces y media como la concha de un caracol alrededor de una columna ósea central llamada **modiolo.** El modiolo se proyecta hacia la espiral de la cóclea con una cáscara ósea llamada **lámina espiral ósea,** a través de la que pasan los vasos sanguíneos y el **ganglio espiral,** la división coclear del nervio vestibulococlear.

Laberinto membranoso

El laberinto membranoso está lleno de endolinfa y posee las siguientes áreas especializadas: sáculo y utrículo, conductos semicirculares membranosos y conducto coclear.

El **laberinto membranoso** está compuesto por un epitelio derivado del ectodermo embrionario que invade el hueso temporal en desarrollo y da lugar a dos pequeños sacos, el **sáculo** y el **utrículo,** así como a los **conductos semicirculares membranosos** y al **conducto coclear** (v. fig. 22.26). La **endolinfa** que circula por todo el laberinto membranoso es un líquido viscoso similar al citosol (líquido intracelular) en su composición iónica (es decir, pobre en sodio, pero rico en potasio; v. tabla 22.3).

Existen hebras delgadas de tejido conjuntivo que se originan en el endostio del laberinto óseo y atraviesan la perilinfa para insertarse en el laberinto membranoso. Además de anclarlo en el laberinto óseo, estas hebras de tejido conjuntivo contienen vasos sanguíneos que nutren el epitelio del laberinto membranoso.

SÁCULO Y UTRÍCULO

El sáculo y el utrículo son estructuras saculares situadas en el vestíbulo que contienen células neuroepiteliales especializadas para percibir el sentido de posición de la cabeza y el movimiento lineal.

El **sáculo** y el **utrículo** están conectados por un pequeño conducto, el **conducto utriculosacular.** De cada uno salen pequeños conductos que se unen para formar el **conducto endolinfático,** cuyo extremo dilatado ciego se conoce como **saco endolinfático.** Otro pequeño conducto, el **conducto *reuniens,*** une el sáculo con el conducto coclear (v. fig. 22.26).

Las paredes del sáculo y el utrículo están compuestas por una delgada capa vascular externa de tejido conjuntivo y una capa interna de epitelio simple plano o cúbico bajo. Las regiones especializadas del sáculo y el utrículo actúan como receptores para percibir la orientación de la cabeza en relación con la gravedad y la aceleración, respectivamente. Estos receptores son la **mácula del sáculo** y la **mácula del utrículo.**

Las máculas del sáculo y del utrículo se localizan perpendiculares una respecto a la otra (es decir, la mácula del sáculo se localiza principalmente en la pared, por lo que detecta la aceleración lineal vertical, mientras que la mácula del utrículo se encuentra en su suelo, detectando la aceleración lineal horizontal). El epitelio de las regiones no receptoras del sáculo y el utrículo está formado por células claras y oscuras. Las **células claras** tienen unas pocas vellosidades y su citoplasma contiene unas cuantas vesículas pinocíticas, ribosomas y un pequeño número de mitocondrias. El citoplasma de las **células oscuras,** sin embargo, contiene abundantes vesículas cubiertas, vesículas lisas y gotas lipídicas, así como numerosas mitocondrias alargadas localizadas entre compartimentos formados por pliegues de la membrana plasmática basal. Los núcleos de las células oscuras son de forma irregular y a menudo se localizan apicalmente. Se cree que las células claras intervienen en la absorción, y que las células oscuras controlan la composición de la endolinfa transportando iones K^+ a la endolinfa utilizando los canales iónicos de potasio en el plasmalema apical de las células oscuras.

Correlaciones clínicas

Los **canales iónicos de potasio** de las células oscuras transfieren iones K^+ desde estas hasta la endolinfa y están compuestos por una proteína reguladora (KCNE1) y una proteína canal (KCNQ1). La proteína reguladora accesoria del canal de potasio (KCNE1) modula las proteínas del canal (KCNQ1). Determinadas mutaciones en el gen que codifica la proteína KCNE1 alteran el flujo de iones K^+ a la endolinfa modificando su composición iónica. Consecuentemente, todo el revestimiento epitelial de la cara superior de las ampollas, el utrículo y el sáculo resultan dañados, lo que da lugar a un colapso del aparato vestibular.

Las máculas son áreas engrosadas del epitelio de unos 2 a 3 mm de diámetro. Están compuestas por dos tipos de **células ciliadas neuroepiteliales** llamadas **células ciliadas de tipo I** y **células ciliadas de tipo II,** así como por células de soporte que descansan sobre una lámina basal (figs. 22.27 y 22.28). Estas células neuroepiteliales están inervadas por las fibras nerviosas de la división vestibular del nervio vestibulococlear.

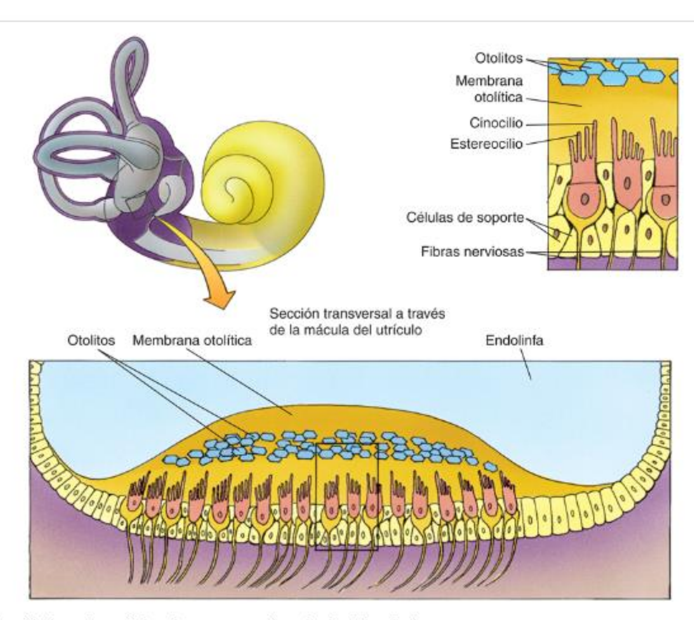


FIG. 22.27 Diagrama de las células ciliadas y las células de soporte en la mácula del utrículo.

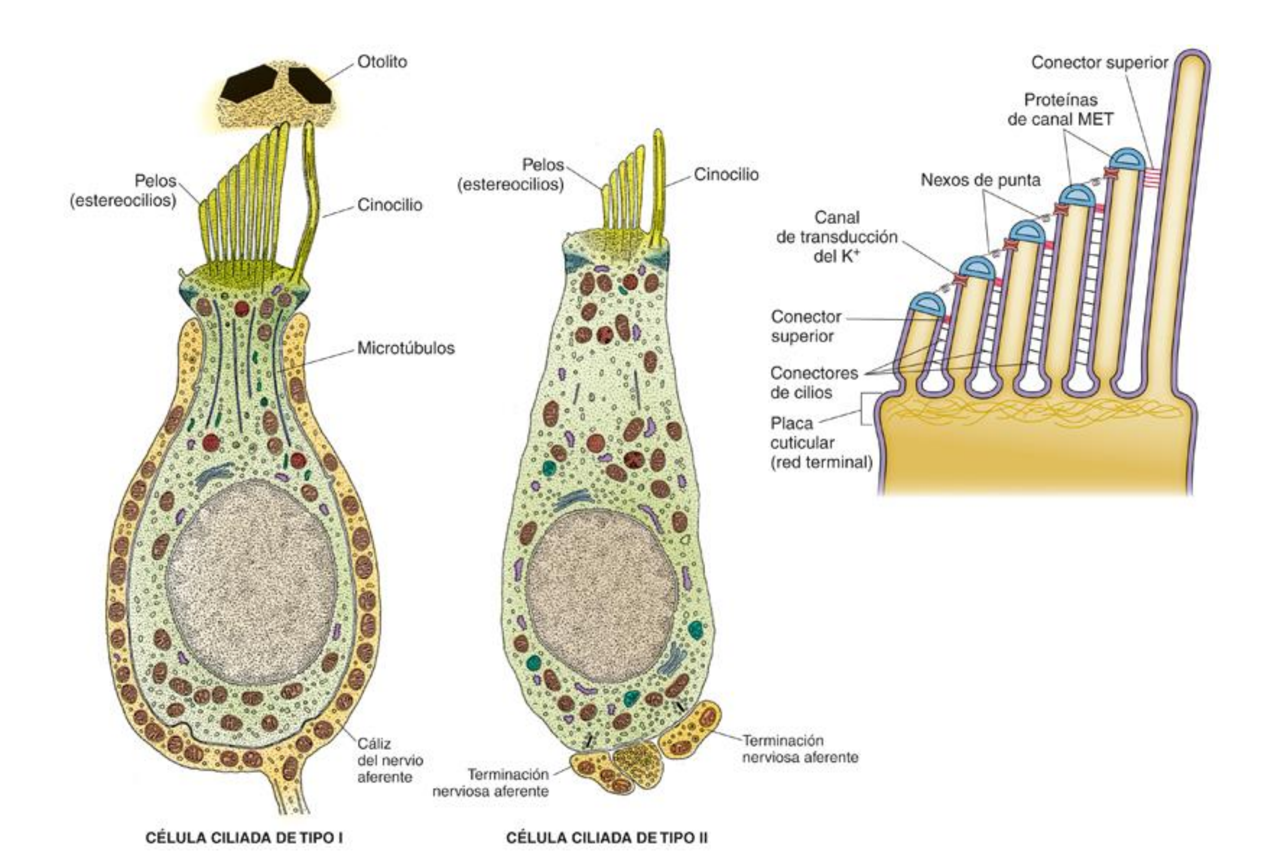


FIG. 22.28 Diagrama que muestra la morfología de las células neuroepiteliales (ciliadas) de tipo I y de tipo II de las máculas del sáculo y el utrículo. La membrana otolítica no se muestra con la célula ciliada de tipo II. La relación entre sí de los estereocilios y con el cinocilio se ilustra en la parte derecha de esta figura. El esqueleto de los estereocilios y de los cinocilios (no representados) se ancla a la placa cuticular (red terminal) de las células ciliadas. Obsérvese que los estereocilios están unidos por nexos de punta, conectores superiores y conectores de cilios. También se representa la localización de las proteínas canal transductoras mecanoeléctricas (proteínas de canal MET) y los canales de transducción del K^+. El estereocilio adyacente al cinocilio está conectado por un conector superior. Cuando los estereocilios se inclinan hacia el cinocilio (como se muestra aquí), se abren los canales de K^+, las células ciliadas se despolarizan y se libera el neurotransmisor. Cuando los estereocilios se inclinan en la dirección opuesta (alejándose del cinocilio), se cierran los canales de K^+, la célula se hiperpolariza y no se libera el neurotransmisor. (Modificado de Lentz TL. *Cell Fine Structure: An Atlas of Drawings of Whole-Cell Structure.* Philadelphia: WB Saunders; 1971.)

Ambos tipos de células tienen un único cinocilio y unos 50-100 estereocilios dispuestos en filas de acuerdo con su longitud, con el más largo (10 µm) situado más cerca del cinocilio.

Las **células ciliadas de tipo I** son células abultadas con una base redondeada que se estrecha hacia el cuello (v. fig. 22.28). Su citoplasma contiene algo de RER, un aparato de Golgi supranuclear y numerosas vesículas pequeñas. Cada estereocilio, que está anclado en una densa red terminal, es una larga microvellosidad con un centro formado por muchos filamentos de actina con enlaces cruzados por la **fimbrina.** El núcleo filamentoso aporta rigidez al estereocilio, de modo que solo puede doblarse en la región del cuello, cerca de la zona de origen en la membrana plasmática apical. La parte alta de cada estereocilio posee **canales de transducción mecanoeléctricos** (**canales MET,** *mechanoelectrical transduction channels*) que son responsables de transducir los fenómenos mecánicos en señales eléctricas. A medida que una persona mueve la cabeza, los estereocilios se inclinan *hacia* el cinocilio, abriendo los canales MET, permitiendo el movimiento de iones K^+ hacia los estereocilios, y **despolarizando** la célula ciliada. Cuando la persona deja de mover la cabeza, los estereocilios se inclinan *alejándose* del cinocilio, cerrando los canales MET e impidiendo la entrada de K^+ en los estereocilios, e **hiperpolarizando** de este modo la célula ciliada. Para garantizar que los estereocilios se mueven en la misma dirección y que abren/cierran simultáneamente los canales MET, estos están conectados por moléculas de cadherina inusualmente largas, conocidas como **nexos de punta**, siendo responsables de la apertura o el cierre de los canales MET vecinos. El movimiento de los iones K^+ en la célula ciliada y, por supuesto, hacia el citoplasma de las células ciliadas las despolariza, causando la apertura de una serie de **canales de calcio dependientes de voltaje** localizados basalmente. La entrada de calcio dentro de las células ciliadas desencadena la fusión de la vesícula que contiene el neurotransmisor con las regiones presinápticas de la membrana plasmática de la célula ciliada basal, liberando el neurotransmisor en la hendidura sináptica. La sustancia neurotransmisora liberada contacta con su receptor en la membrana postsináptica de la fibra nerviosa aferente, haciendo que transmita la señal al SNC para su procesamiento. Aparte de la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje, los **canales de potasio dependientes de voltaje** localizados basalmente también se abren, y los iones K^+ que entraron en los canales MET abandonan la célula ciliada basalmente. Para asegurar que los estereocilios mantienen el contacto entre sí, otros nexos adicionales los sujetan con varios puentes a todo lo largo. Los nexos laterales cerca de la parte alta se conocen como **conectores superiores**, los situados a los lados son los **conectores laterales** y los situados en la parte baja de los estereocilios son los **conectores basales.**

Las **células ciliadas de tipo II** son similares a las de tipo I en relación con los estereocilios y el cinocilio, pero su forma es más cilíndrica y el citoplasma contiene un aparato de Golgi más grande y más vesículas (v. fig. 22.28).

Las **células de soporte** de las máculas, que se interponen entre ambos tipos de células ciliadas, tienen unas pocas microvellosidades. Estas células están unidas entre sí y a las células ciliadas mediante amplios complejos de unión. Presentan un aparato de Golgi bien desarrollado y gránulos secretores, lo que es indicativo de que ayudan al mantenimiento de las células ciliadas y contribuyen a la producción de endolinfa.

La **inervación** de las células ciliadas procede de la división vestibular del nervio vestibulococlear. Las bases redondeadas de las células ciliadas de tipo I están rodeadas casi completamente por una fibra nerviosa aferente en forma de copa. Las células de tipo II presentan muchas fibras aferentes que hacen sinapsis en la zona basal de la célula. Cerca de la base de ambos tipos de células ciliadas están presentes estructuras similares a las **cintas sinápticas.** Las cintas sinápticas de las células ciliadas de tipo II probablemente intervienen en las sinapsis con nervios eferentes, que se cree que son responsables de aumentar la eficiencia de la liberación sináptica.

Los estereocilios de las células ciliadas neuroepiteliales están recubiertos por una gruesa masa glicoproteínica gelatinosa, la **membrana otolítica.** La región superficial de esta membrana contiene pequeños cristales de carbonato cálcico, conocidos como **otolitos** u **otoconia** (v. figs. 22.27 y 22.28).

Conductos semicirculares membranosos

Cada uno de los tres conductos semicirculares membranosos tiene una región expandida, la ampolla, donde se encuentran los receptores especializados (células ciliadas neuroepiteliales) que transmiten el movimiento lineal y angular.

Los **conductos semicirculares membranosos** son continuación del laberinto membranoso que se origina en el utrículo, se alojan en los conductos semicirculares y, por tanto, se adaptan a su forma. Cada uno de ellos tiene una dilatación en su extremo lateral (cerca del utrículo). Estas regiones expandidas llamadas **ampollas** contienen las **crestas ampulares,** que son las zonas receptoras especializadas. Cada cresta ampular está formada por una arista cuya superficie libre está recubierta por un epitelio sensitivo que contiene **células ciliadas neuroepiteliales** y **células de soporte** (fig. 22.29). Las células de soporte se asientan sobre una lámina basal, mientras que las células ciliadas no lo hacen. Estas se sostienen entre las células de soporte. Las células neuroepiteliales, también conocidas como **células ciliadas de tipo I** y **células ciliadas de tipo II,** presentan la misma morfología que las células ciliadas de las máculas. La **cúpula,** una glicoproteína gelatinosa situada sobre la cresta ampollar, es similar a la membrana otolítica en estructura y función, pero tiene forma de cono y no contiene otolitos. El mecanismo funcional del aparato vestibular se describe en el apartado «Funciones vestibulares».

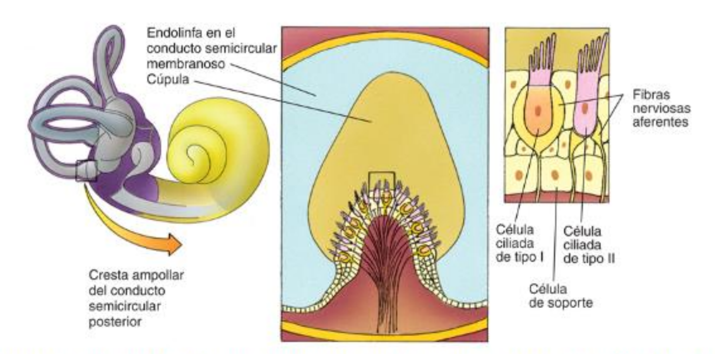


FIG. 22.29 Diagrama de las células ciliadas y las células de soporte en una de las crestas ampollares de los conductos semicirculares membranosos.

Conducto coclear (escala media) y órgano de Corti

El conducto coclear (escala media) y su órgano de Corti son responsables del mecanismo de la audición.

La **endolinfa** llena el **conducto coclear (escala media),** un divertículo del sáculo, que es otra región con nombre del laberinto membranoso. Es un órgano receptor en forma de cuña alojado en la cóclea ósea y rodeado por perilinfa, y con compartimentos separados mediante dos membranas (figs. 22.30 a 22.33). El techo del **conducto coclear** es la **membrana vestibular (membrana de Reissner);** el suelo del conducto coclear es la **membrana basilar.** El compartimento lleno de perilinfa situado por encima de la membrana vestibular se llama **escala vestibular;** el compartimento lleno de perilinfa por debajo de la membrana basilar es la **escala timpánica.** Estos dos compartimentos que contienen perilinfa se comunican entre sí en el **helicotrema,** cerca del vértice de la cóclea.

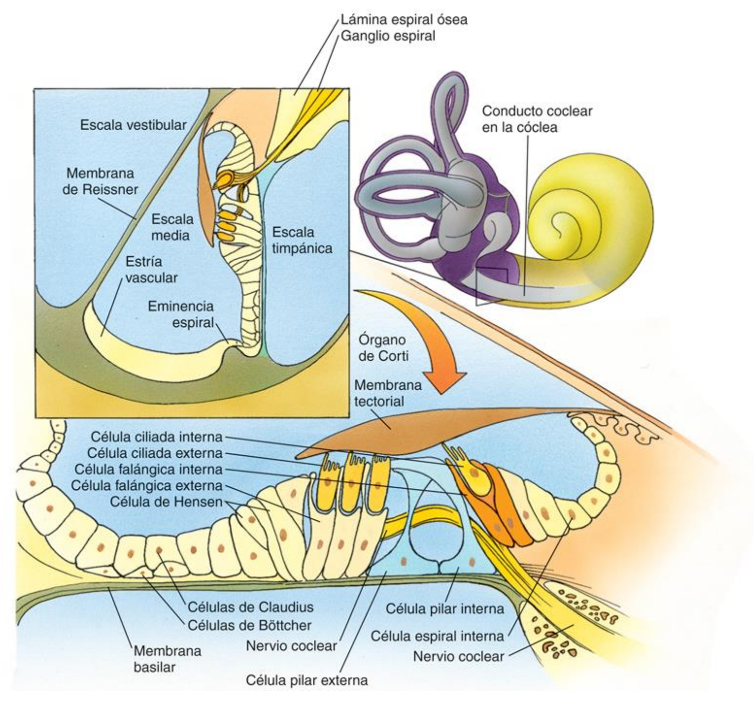


FIG. 22.30 Diagrama del órgano de Corti.

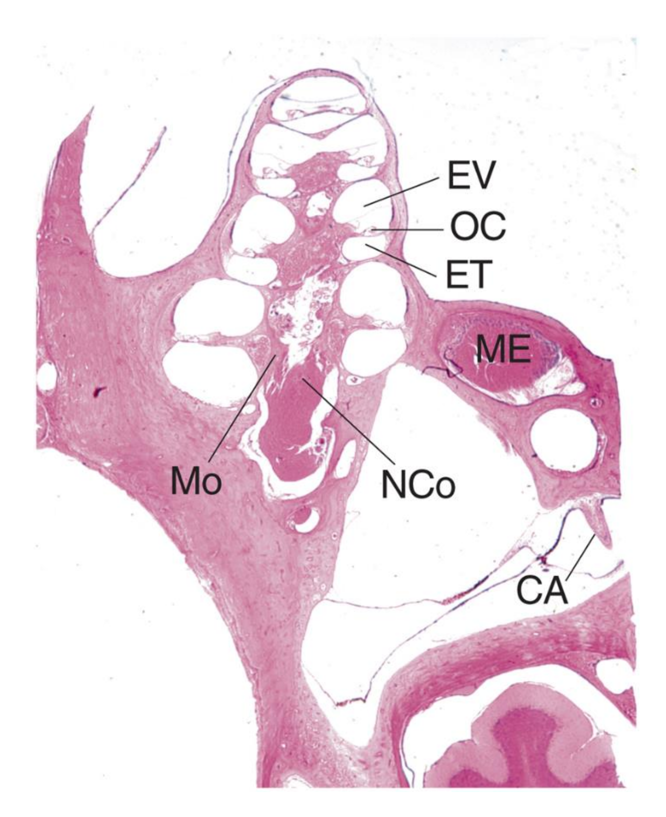


FIG. 22.31 Micrografía a muy bajo aumento de la cóclea que muestra el modiolo óseo (Mo), el nervio coclear (NCo) y las láminas espirales óseas que sostienen el órgano de Corti (OC) con la escala vestibular (EV) y la escala timpánica (ET) colocadas por debajo de la membrana basilar del órgano de Corti. Obsérvese la cresta ampollar (CA), reconocible por su cúpula superior en forma de cono. Véase el corte transversal del músculo estapedio (ME) (×14).

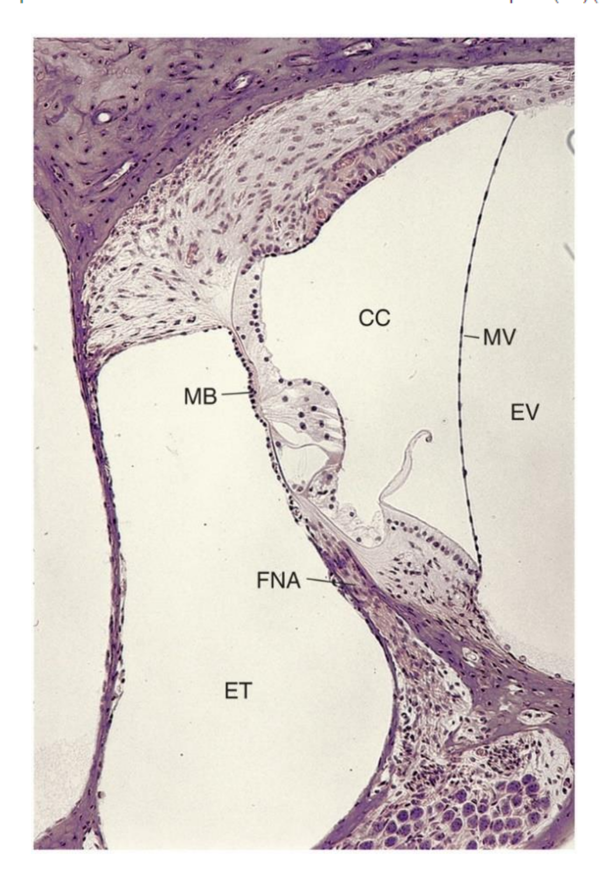


FIG. 22.32 Micrografía óptica del órgano de Corti asentado sobre la membrana basilar (MB) en la cóclea (×180). El conducto coclear (CC), que contiene endolinfa, está limitado por la membrana vestibular (MV) y la membrana basilar (MB). La escala vestibular (EV) y la escala timpánica (ET) contienen perilinfa. Obsérvense el ganglio espiral y las fibras del nervio vestibulococlear (acústico) (FNA) saliendo de las células ciliadas del órgano de Corti.

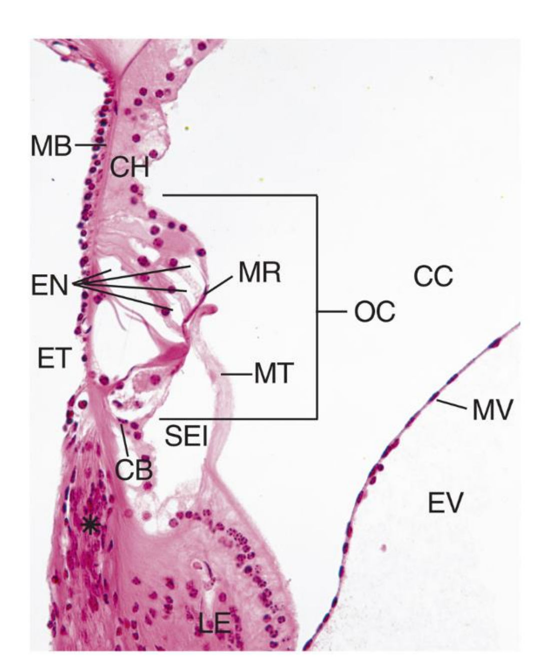


FIG. 22.33 Esta imagen a aumento medio del órgano de Corti (OC) muestra la membrana vestibular (MV) que separa la escala vestibular (EV) del conducto coclear (CC), el cual se extiende desde la célula del borde (CB) hasta las células de Hensen (CH). Obsérvense el limbo espiral (LE) y las fibras del nervio coclear *(asterisco)*. Véase que el surco espiral interno (SEI) está recubierto por la membrana tectorial (MT), que se apoya sobre las células ciliadas internas y externas. Obsérvese que el órgano de Corti descansa sobre la membrana basilar (MB), la cual separa el órgano de Corti de la escala timpánica (ET). Puede verse también el surco espiral interno (SEI) cubierto por la membrana tectorial y que la membrana reticular (MR) aísla las células ciliadas externas e internas y el espacio de Nuel (EN) de la endolinfa presente en el conducto coclear (×270).

La **membrana vestibular** está compuesta por dos capas de células epiteliales planas separadas por una lámina basal. La capa interna son las células de revestimiento de la escala media, y la capa externa son las células de revestimiento de la escala vestibular. Ambas capas de células están selladas por numerosas uniones estrechas que aseguran un elevado gradiente iónico a través de la membrana. La **membrana basilar,** que se extiende desde la lámina espiral en el modiolo hasta la pared lateral, soporta el órgano de Corti y está formada por dos zonas: la zona arqueada y la zona pectinada. La **zona arqueada** es más delgada, situada más medial y es la que soporta el órgano de Corti. La **zona pectinada** es similar a una malla fibrosa que contiene unos pocos fibroblastos.

La pared lateral del conducto coclear, que se extiende entre la membrana vestibular y la eminencia espiral, está cubierta por un epitelio pseudoestratificado llamado **estría vascular.** Al contrario que la mayoría de los epitelios, contiene un *plexo intraepitelial de capilares.* La estría vascular está compuesta por tres tipos de células, marginales, basales e intermedias. Los tres tipos de células tienen orígenes embrionarios diferentes. Las células marginales de originan a partir de epitelio ótico; las células basales surgen del mesénquima ótico, y las células intermedias son de tipo melanocítico y se originan en las células de la cresta neural.

Las **células basales** y las **células intermedias** de tinción clara tienen el citoplasma menos denso y solo contienen unas pocas mitocondrias. Ambas poseen prolongaciones citoplásmicas que radian desde la superficie celular y se interdigitan con las prolongaciones de las células marginales y de otras células intermedias. Además, las células intermedias contienen gránulos de pigmento en el citoplasma. Las células basales también tienen prolongaciones celulares que ascienden alrededor de las bases de las células marginales formando estructuras en forma de copa que las aíslan y mantienen. Las **células marginales** de tinción oscura tienen abundantes microvellosidades. Su denso citoplasma contiene numerosas mitocondrias y pequeñas vesículas. Presentan en la porción basilar estrechas y laberínticas prolongaciones celulares con abundantes mitocondrias alargadas.

Los **capilares intraepiteliales,** derivados del mesodermo, se sitúan de tal forma que están rodeados por las prolongaciones basales de las células marginales y las prolongaciones ascendentes de las células basales e intermedias.

La estría vascular produce la endolinfa y la libera a la escala media; sus **células marginales** son responsables de eliminar los iones K^+ a la endolinfa. Las células basales revisten la cara basal de la estría vascular y forman una membrana celular entre la estría vascular y el ligamento espiral. La función de las células intermedias es desconocida, pero la ausencia de estas células en la estría vascular atrofiada provoca sordera neurosensitiva.

La **eminencia espiral** también se localiza en la porción inferior de la pared lateral del conducto coclear. Es una pequeña protuberancia que sobresale del periostio de la cóclea en toda la longitud del conducto coclear. Las células basales de la estría vascular se continúan con la capa vascular de células que cubren la eminencia espiral. Estas células de la eminencia espiral se reflejan inferiormente en el surco espiral, donde se hacen cúbicas. Otras células de esta capa se continúan en la lámina basilar formando las **células de Claudius,** que se encuentran sobre las **células de Böttcher** más pequeñas (v. fig. 22.30). Estas últimas se localizan solo en los giros basilares de la cóclea. Se cree que las células de Claudius son células de soporte, mientras que se ha demostrado que las de Böttcher poseen altos niveles de **calmodulina** y **óxido nítrico sintasa,** lo que indica que intervienen los procesos de secreción y absorción, así como en control de las concentraciones de ion calcio en la endolinfa.

En la porción más estrecha del conducto coclear, el periostio que cubre la lámina espiral protruye hacia la escala media formando el **limbo de la lámina espiral (limbo espiral; limbo).** Parte del limbo se proyecta sobre el **surco espiral interno (túnel espiral interno).** La porción superior del limbo es el **labio vestibular** y la porción inferior se denomina **labio timpánico** del limbo, una continuación de la membrana basilar. Las numerosas perforaciones del labio timpánico acomodan las ramas de la división coclear del nervio vestibulococlear (nervio acústico). Las **células interdentales** localizadas en el cuerpo del limbo espiral secretan la **membrana tectorial,** una masa gelatinosa rica en proteoglicanos que contiene numerosos filamentos similares a la queratina y que se encuentra sobre el órgano de Corti. Los estereocilios de las células ciliadas receptoras del órgano de Corti están incluidos en la membrana tectorial (v. fig. 22.30).

Órgano de Corti

El **órgano de Corti,** el órgano receptor especializado para la audición, se sitúa sobre la membrana basilar y está compuesto por las **células ciliadas neuroepiteliales** y varios tipos de **células de soporte.** Aunque las células de soporte del órgano de Corti tienen diferentes características, todas ellas se originan en la membrana basilar y contienen haces de microtúbulos y microfilamentos, y sus superficies apicales están interconectadas en la superficie libre del órgano de Corti. Las células de soporte son las **células pilares, células falángicas** (también conocidas como **células de Dieter**), **células limitantes** y las **células de Hensen** (v. figs. 22.30 a 22-33).

Células de soporte del órgano de Corti

Las células de soporte del órgano de Corti son las células pilares internas y externas, las células falángicas internas y externas, las células limitantes, las células de Hensen y las células de Böttcher.

Las **células pilares internas** y **externas** (tabla 22.4) son células altas de base ancha y extremo apical; por ello, tienen forma de «I» alargada. Se insertan en la membrana basilar y cada una de ellas se origina en una base amplia. Las porciones centrales de las células pilares internas y externas se curvan para alejarse unas de las otras, convirtiéndose en las paredes del **túnel interno,** donde las células pilares internas forman la pared medial del túnel interno y las células pilares externas forman la pared lateral el túnel interno. Tanto las células pilares internas como las externas están de nuevo en contacto entre sí en sus vértices. Su citoplasma contiene haces de microfilamentos y microtúbulos. Las células pilares internas superan en número a las externas, y generalmente tres células pilares internas limitan con dos células pilares externas. Las células pilares no solo sostienen las células ciliadas del órgano de Corti, sino también la membrana tectorial y la basilar.

Tabla 22.4

Células de soporte del órgano de Corti

Célula	Función
Células ciliadas internas y externas	Forman el túnel interno; soportan las células ciliadas y las membranas tectorial y basilar
Células falángicas externas (células de Dieter externas)	Soportan la porción basilar de las células ciliadas externas; soportan los haces de fibras nerviosas; forman el espacio de Nuel
Células falángicas internas (células de Dieter internas)	Soportan y rodean completamente las células ciliadas
Células limitantes	Soportan y definen la cara interna del órgano de Corti
Células de Hensen	Soportan y definen la cara externa del órgano de Corti
Células de Claudius	Soportan las células de Hensen y la cara externa del órgano de Corti
Células de Böttcher	Poseen altos niveles de **calmodulina** y **óxido nítrico sintasa,** lo que indica que estas células intervienen en el control de las concentraciones iónicas de calcio y en los procesos de secreción y absorción

Las **células falángicas externas (células de Dieter externas)** son células cilíndricas que se insertan en la membrana basilar. Sus porciones apicales tienen forma de copa para soportar la porción basilar de las células ciliadas externas y también los haces de fibras nerviosas eferentes y aferentes que pasan entre ellas en su camino hacia las células ciliadas. Puesto que su vértice en forma de copa sostiene las células ciliadas, las células falángicas externas no alcanzan la superficie libre del órgano de Corti. Sin embargo, en la cara lateral de cada una de estas células falángicas externas hay una pequeña **prolongación falángica,** cuyos microtúbulos y microfilamentos le confieren cierto grado de firmeza y de rigidez. Esta rígida prolongación falángica se extiende hasta las células ciliadas externas, formando una placa cuticular distal aplanada que establece un contacto sólido con su célula ciliada externa de soporte y con otra célula ciliada externa adyacente. Estas placas cuticulares forman una lámina membranosa rígida, conocida como **membrana reticular,** que se extiende desde las células ciliadas externas hasta las células de Hensen. La membrana reticular aísla los somas de las células ciliadas externas de la endolinfa, creando un microcompartimento que rodea las células ciliadas externas y a las células falángicas externas. Este espacio se llama **espacio de Nuel,** el cual comunica con el **túnel externo,** delimitado por las células de Hensen. Por lo tanto, la membrana reticular forma una cobertura sobre el espacio de Nuel y el túnel externo. El líquido extracelular de estos dos microcompartimentos aislados se conoce como **cortilinfa,** parecida a la perilinfa de la escala vestibular y de la escala timpánica, más que a la endolinfa del conducto coclear.

Las **células falángicas internas (células de Dieter internas)** se localizan por debajo de las células pilares internas. Al contrario que las células falángicas externas, rodean completamente las células ciliadas internas que sostienen.

Las **células limitantes** definen el límite interno del órgano de Corti. Son células delgadas que soportan la cara interna del órgano de Corti.

Las **células de Hensen** definen el límite externo del órgano de Corti. Estas células altas se localizan entre las células falángicas externas y las células de Claudius más cortas, que descansan sobre las **células de Böttcher** subyacentes.

Todas estas células mantienen la cara externa del órgano de Corti (v. fig. 22.30).

Células neuroepiteliales (células ciliadas) del órgano de Corti

En el órgano de Corti existen dos tipos de células neuroepiteliales: células ciliadas internas y células ciliadas externas.

Las **células ciliadas neuroepiteliales** están especializadas en la transducción de los impulsos del órgano de la audición. Dependiendo de su localización, estas células se llaman **células ciliadas internas** y **células ciliadas externas.**

Las **células ciliadas internas** constituyen una hilera única de aproximadamente 3.500 células de unos 12 µm de diámetro que se apoyan en las células falángicas internas. Estas células se extienden por el límite interno de toda la longitud del órgano de Corti. Las células ciliadas internas son bajas y presentan un núcleo central, numerosas mitocondrias (especialmente por debajo de la red terminal), RER y REL, y vesículas pequeñas. La cara basal de estas células también contiene microtúbulos. Su superficie apical contiene 50-60 estereocilios dispuestos en forma de «V». El centro de los estereocilios contiene microfilamentos entrecruzados con fimbrina, al igual que en las células ciliadas de tipo I del laberinto vestibular. Los microfilamentos de los estereocilios se mezclan con los de la red terminal. Aunque las células ciliadas internas no tienen cinocilio, en la región apical son evidentes un cuerpo basal y un centríolo. La cara basal de estas células establece sinapsis con las fibras aferentes de la división coclear del nervio vestibulococlear.

Las **células ciliadas externas,** que se apoyan en las células falángicas externas, se localizan cerca del límite externo del órgano de Corti y se organizan en tres (o cuatro) hileras a lo largo de toda la longitud del órgano (v. fig. 22.30). Hay unas 12.000 células ciliadas externas de aproximadamente 8 µm de diámetro. Son células cilíndricas alargadas cuyo núcleo se localiza cerca de la base. El citoplasma contiene abundante RER y las mitocondrias se localizan basalmente. El citoplasma de las células situadas inmediatamente bajo las paredes laterales contiene un **entramado cortical** compuesto por filamentos de 5-7 nm con enlaces cruzados mediante filamentos más finos que parecen sostener la célula y resistir la deformación.

Las **fibras del nervio coclear** hacen sinapsis con la porción lateral y basal de las células ciliadas, terminan predominantemente en las células ciliadas *internas* y solo cerca del 5-10% en las células ciliadas *externas*. Extendiéndose desde la superficie apical de las células ciliadas externas hay hasta 100 estereocilios organizados en forma de «W». Estos estereocilios varían en longitud y se ordenan secuencialmente. Al igual que las células ciliadas internas, las externas no tienen cinocilio, pero sí un cuerpo basal.

Funciones vestibulares

La función vestibular es el sentido de posición en el espacio y durante el movimiento.

El sentido de posición en el espacio y durante el movimiento es esencial para activar y desactivar ciertos músculos que intervienen en la postura del cuerpo para mantener el equilibrio. El mecanismo sensitivo para esta función es el **aparato vestibular,** que se localiza en el oído interno. Este aparato comprende el utrículo, el sáculo y los conductos semicirculares membranosos.

Los estereocilios de las células ciliadas neuroepiteliales localizadas en las ampollas del utrículo y el sáculo están incluidos en la membrana otolítica. Los **movimientos lineales** de la cabeza causan el desplazamiento de la endolinfa, lo que altera la posición de los otolitos en la membrana otolítica y, en consecuencia, de la propia membrana, doblando los estereocilios de las células ciliadas. Los movimientos de los estereocilios se transducen en potenciales de acción que son conducidos a través de sinapsis a la división vestibular del nervio vestibulococlear para su transmisión al encéfalo.

Los **movimientos circulares** de la cabeza son captados por las zonas receptoras de los conductos semicirculares membranosos alojados en los conductos semicirculares. Los estereocilios de las células ciliadas neuroepiteliales de las crestas ampollares están incluidos en la cúpula. Los movimientos de la endolinfa en los conductos semicirculares membranosos alteran la orientación de la cúpula, la que a su vez distorsiona los estereocilios de las células ciliadas. Este estímulo mecánico se transduce en un impulso eléctrico que se transfiere sinápticamente a las ramas de la división vestibular del nervio vestibulococlear hasta el encéfalo.

La información relacionada con los movimientos lineales y circulares de la cabeza, reconocida por los receptores del oído interno, se transmite al encéfalo a través de la división vestibular del nervio vestibulococlear. Allí se interpreta y se inician los ajustes para el equilibrio mediante la activación de los grupos musculares específicamente responsables de la postura.

Correlaciones clínicas

La **enfermedad de Ménière** es un trastorno con pérdida auditiva resultante de un exceso de acumulación de líquido en el conducto endolinfático. Otros síntomas son vértigo, acúfenos o zumbidos, náuseas y vómitos. La enfermedad progresa a lo largo de tres fases: precoz, intermedia y tardía. La **fase precoz** se manifiesta por un inicio brusco de vértigo, mareos, náuseas y vómitos. Los acúfenos, o sensación de taponamiento de los oídos, y las pérdidas auditivas a veces se manifiestan transitoriamente, pero una vez que cede el vértigo, sus efectos secundarios desaparecen por sí mismos. La mayoría de los pacientes experimentan estas crisis 6-12 veces al año. La **fase intermedia** se distingue por crisis más leves de vértigo, mientras que los acúfenos y las pérdidas auditivas se vuelven más intensas. Durante la remisión, los síntomas desaparecen durante unos 4 meses. La **fase tardía** se caracteriza por crisis de vértigo infrecuentes, o incluso ausentes, pero el sentido del equilibrio, especialmente en espacios oscuros, es muy malo. La intensidad de las pérdidas auditivas es creciente. Además, los acúfenos se convierten en un problema constante, en ocasiones insoportable, hasta el punto de que en ocasiones es preciso cortar la división vestibular del nervio vestibulococlear. En casos extremos hay que extirpar quirúrgicamente los canales semicirculares y la cóclea. La mayoría de las personas con enfermedad de Ménière solo tienen afectado un oído, pero casi la mitad de las personas afectadas sufrirá a la larga el cuadro en los dos oídos. Los **acúfenos** afectaban ya a las personas en la antigüedad, como indica la información recogida en las tablas de arcilla preservadas del Imperio asirio y en los rollos de papiro del antiguo Egipto.

Funciones cocleares

La cóclea interviene en la percepción del sonido.

Las ondas sonoras recogidas en el oído externo pasan a través del conducto auditivo externo y son recibidas por la membrana timpánica, poniéndola en movimiento. La membrana timpánica convierte las ondas sonoras en energía mecánica. Las vibraciones del tímpano ponen en movimiento el martillo y, en consecuencia, los dos huesecillos restantes.

Como se comentó anteriormente, debido a la acción mecánica que ofrecen las articulaciones de los tres huesecillos y a la diferencia entre el área de superficie de la membrana timpánica y el pie del estribo, la energía mecánica se amplifica cerca de 22 veces cuando alcanza la membrana de la ventana vestibular (ventana oval). Los movimientos de la ventana oval inician ondas de presión en la perilinfa de la escala vestibular. Puesto que el líquido (en este caso, la perilinfa) es indeformable, la onda pasa a través de la escala vestibular y el helicotrema hasta la escala timpánica, y se disipa por la membrana que cubre la ventana redonda. La onda de presión en la perilinfa de la escala timpánica hace que vibre la membrana basilar.

Puesto que el **órgano de Corti** está insertado firmemente en la **membrana basilar,** su movimiento de balanceo se traduce en un movimiento de cizalla sobre los estereocilios de las células ciliadas que están incluidas en la suprayacente y rígida membrana tectorial. Cuando la fuerza de cizallamiento produce la inclinación de los estereocilios hacia el estereocilio más alto, la célula se despolariza generando un impulso que se transmite a través de las fibras nerviosas aferentes de la división coclear del nervio vestibulococlear (fig. 22.34).

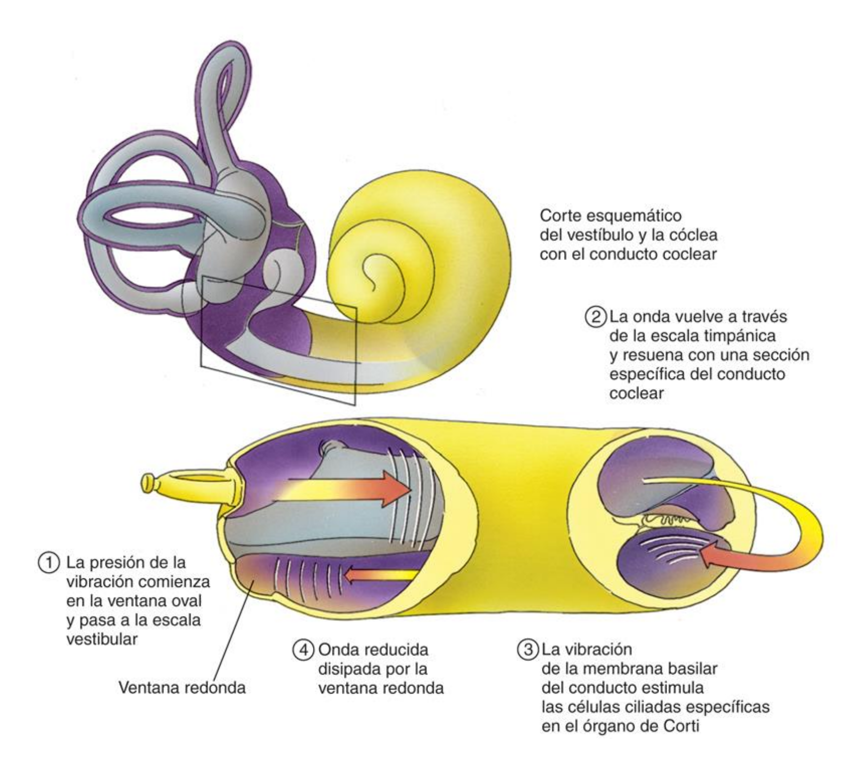


FIG. 22.34 Diagrama esquemático de cómo las vibraciones del pie del estribo mueven la membrana de la ventana oval. Esta acción produce presión sobre la perilinfa localizada en la escala vestibular. En el helicotrema, donde se comunican la escala vestibular y la escala timpánica, la onda de presión en la perilinfa de la escala timpánica pone en movimiento la membrana basilar y el órgano de Corti asentado sobre ella. Esto causa un movimiento de cizallamiento en las células ciliadas de la membrana basilar que se transduce en una corriente eléctrica, que, a su vez, se transmite por una sinapsis a la división coclear del nervio vestibulococlear para ser conducida al encéfalo para su procesamiento.

Las diferencias en la frecuencia del sonido o tono se distinguen porque las regiones de la membrana basilar, que se hace más larga con cada vuelta de la cóclea, vibran a diferentes frecuencias en relación con su anchura. Por ello, los *sonidos de baja frecuencia* están cerca del vértice de la cóclea (en la proximidad del helicotrema), mientras que los *sonidos de alta frecuencia* están cerca de la base de la cóclea (en la región de la ventana oval). Hay evidencias que indican que las células ciliadas externas contienen la maquinaria necesaria para reaccionar rápidamente a impulsos eferentes, haciendo que varíe la longitud de sus estereocilios, lo que altera la fuerza de cizallamiento entre la membrana tectorial y la membrana basilar, «ajustando» así la membrana basilar. Esta acción altera la respuesta de las células ciliadas internas a la detección del sonido e influye en su reacción a diferentes frecuencias.

Correlaciones clínicas

1. La **sordera de conducción** puede estar causada por cualquier trastorno que impida la conducción de las ondas sonoras desde el oído externo a través del oído medio y hasta el órgano de Corti del oído interno. Las alteraciones que pueden conducir a sordera de conducción son la presencia de cuerpos extraños, **otitis media** y **otoesclerosis** (fijación del pie del estribo en la ventana oval).
2. La **otitis media** es una infección frecuente de la cavidad del oído medio en niños pequeños. Generalmente se desarrolla a partir de una infección respiratoria que afecta a la trompa auditiva. La acumulación de líquido en la cavidad del oído medio abomba la membrana timpánica, limitando los movimientos de los huesecillos. El tratamiento habitual es aplicar antibióticos.
3. La **sordera nerviosa** generalmente resulta de un proceso patológico que interrumpe la transmisión del impulso nervioso. La interrupción puede localizarse en cualquier parte de la división coclear del nervio acústico, desde el órgano de Corti hasta el encéfalo. Las enfermedades que pueden conducir a la sordera nerviosa son la rubéola, tumores del nervio y degeneración del nervio.
4. Las células ciliadas neuroepiteliales del órgano de Corti poseen **receptores nicotínicos de acetilcolina** (**nAChR,** *nicotinic acetylcholine receptors)* que disminuyen la sensibilidad de las células ciliadas al volumen del sonido. A muchos decibelios, como ocurre en ciertos conciertos musicales y en muchos clubes, los nAChR causan desensibilización de las células ciliadas y así protegen al individuo de quedar sordo después de una exposición a música a gran volumen durante largo tiempo. Es interesante señalar que las personas que viven en zonas del mundo excepcionalmente tranquilas, como el pueblo Mabaan del sur de Sudán (cerca de Etiopía), tengan una audición sorprendentemente buena incluso a edades muy avanzadas.
5. La **pérdida auditiva asociada a la edad** (**ARHL,** *age-related hearing loss)* se ha atribuido históricamente a daños de las células ciliadas internas. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el contacto sináptico entre las células ciliadas y el nervio auditivo es el factor etiológico. Durante la exposición a ruidos de tonos muy altos, las células ciliadas se mantienen estables, pero los terminales del nervio auditivo pueden lesionarse gravemente, algo que también ocurre en la ARHL, donde las terminaciones degeneran por envejecimiento. Estas pérdidas sinápticas no se tenían en cuenta, ya que el soma de las neuronas afectadas no mostraba signos de degeneración años después de haber finalizado el contacto con las células ciliadas internas y porque solamente se veían afectadas las fibras nerviosas auditivas de umbrales altos. Las investigaciones avanzan en el uso de neurotrofinas para estimular la regeneración axonal en las neuronas cuyos terminales se destruyeron. Otros grupos de investigación están usando vitaminas A, C y E, así como magnesio, para revertir la ARHL en ratas. El magnesio es un dilatador coclear y las tres vitaminas nombradas eliminan radicales libres. Se ha demostrado que la combinación de estas cuatro sustancias en ratas mitiga la ARHL. Se necesitan más estudios antes de que pueda aplicarse en humanos.

Consideraciones anatomopatológicas

Véanse las figuras 22.35 a 22.37.

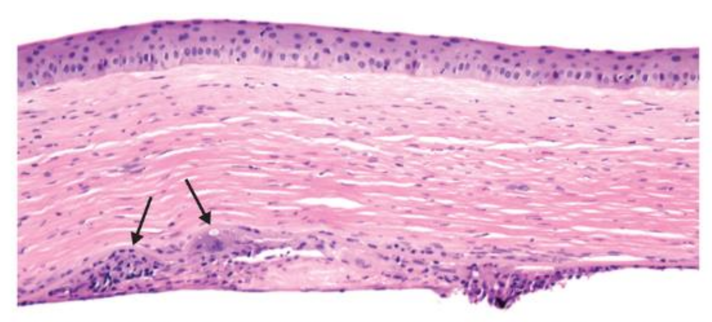


FIG. 22.35 Micrografía de la córnea de un paciente con queratitis crónica causada por un herpes corriente. Obsérvese que el número de fibroblastos está muy incrementado en comparación con una córnea sana; también se aprecia la presencia de la reacción granulomatosa en la membrana de Descemet *(flechas)*, una característica de esta enfermedad. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:1325.)

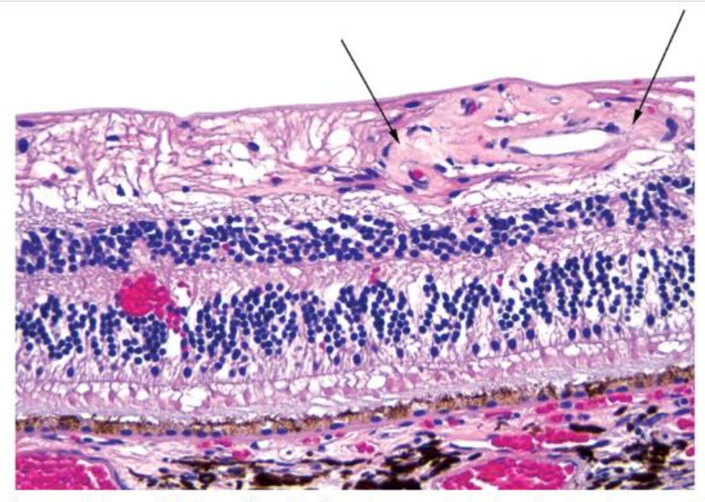


FIG. 22.36 Micrografía de la retina de un paciente con diabetes mellitus. Obsérvese la presencia de elementos vasculares en ovillo por debajo de la membrana limitante interna *(entre las dos flechas)*, una característica de la angiogénesis intrarretiniana. Se aprecia también la hemorragia en la capa plexiforme externa de la retina. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:1337.)

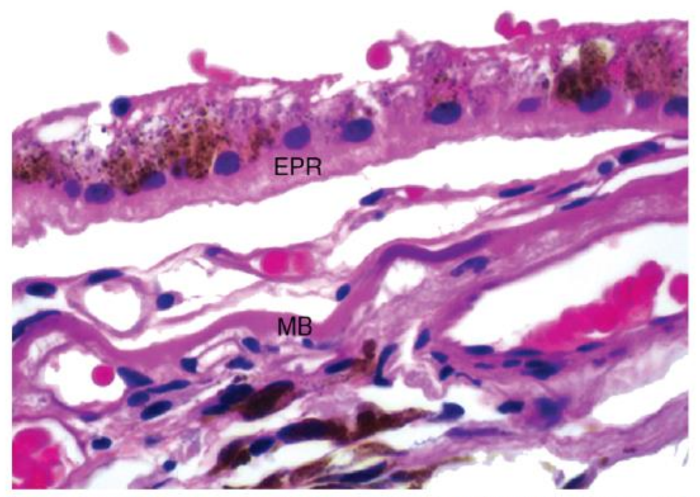


FIG. 22.37 Micrografía de la coroides de un paciente con degeneración macular «húmeda» relacionada con la edad. Se aprecia la presencia de una membrana vascular interpuesta entre el epitelio pigmentario retiniano (EPR) y la membrana de Bruch (MB). Obsérvese el color denso de la MB a la derecha de la leyenda, indicativo de calcificación local. (Reproducido con autorización de Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins and Cotran: Pathological Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:1338.)



Instrucciones del laboratorio de histología: sentidos especiales

Receptores periféricos

Corpúsculos de Pacini

A bajo aumento, los corpúsculos de Pacini se parecen a una cebolla; en los cortes histológicos se parecen a la superficie de corte de una cebolla cortada por la mitad. Cada corpúsculo de Pacini tiene una fibra mielinizada que, en cuanto entra en el corpúsculo, pierde su vaina de mielina. El núcleo interno del corpúsculo contiene el terminal nervioso no mielinizado y sus células de Schwann, rodeadas de unas 60 capas de fibroblastos modificados, y cada capa separada de la siguiente por un espacio pequeño lleno de líquido. Otro grupo de unos 30 fibroblastos menos densos, el grupo o núcleo externo, rodea el grupo o núcleo interno. Toda la estructura posee una cápsula de tejido conjuntivo colagenoso que rodea el núcleo externo (v. fig. 22.2, FN, NI, NE, Ca). A aumento medio son fácilmente reconocibles la fibra nerviosa central y sus capas circundantes de fibroblastos modificados, formando el núcleo interno, y fibroblastos modificados menos densos, formando el núcleo externo. El núcleo externo, compuesto también por fibroblastos modificados, está rodeado de una cápsula de tejido conjuntivo colagenoso (v. fig. 22.3, FN, NI, NE, Ca).

Corpúsculos de Meissner

Los corpúsculos de Meissner, localizados normalmente en las papilas dérmicas de la piel lampiña, se forman por unos pocos terminales nerviosos y sus células de Schwann, que están completamente rodeadas de una cápsula de tejido conjuntivo colagenoso. Cara terminal nervioso ramificado dentro de un corpúsculo de Meissner está rodeado de una pila de células epiteliales cuyos núcleos están bien teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) (v. fig. 22.4, FN, Ca, N).

Ojo

Esclerótica

La esclerótica, la parte blanca de los ojos, es prácticamente avascular y está cubierta por la conjuntiva, un epitelio escamoso estratificado no queratinizado o cúbico estratificado, con algunas células caliciformes. Por debajo de la conjuntiva, la esclerótica tiene tres capas: la capa delgada de tejido conjuntivo colagenoso, conocida como epiesclerótica; la capa más gruesa de tejido colagenoso, llamada estroma, y otra capa delgada de tejido conjuntivo, la lámina supracoroidea, que contiene melanocitos en su capa más profunda. Obsérvese el vaso sanguíneo pasando a través de la esclerótica (v. fig. 22.6, E, EpT, Es, LS, M, VS).

Córnea

A muy bajo aumento, en la córnea transparente se aprecia un epitelio escamoso estratificado no queratinizado en su superficie externa y un endotelio córneo cúbico o escamoso simple cubre la superficie interna, la cual está en contacto con la cámara anterior. Esta micrografía también muestra el iris con su músculo liso, la cámara posterior, así como la cápsula del cristalino (v. fig. 22.7, Co, E, CA, Ir, ML, CP, Ca, C). A aumento medio de la córnea se observa bien la cubierta epitelial escamosa estratificada, la membrana de Bowman y un endotelio corneal escamoso o cúbico simple. Entre estos dos epitelios se observa el estroma de la córnea compuesto por haces de fibras de colágeno sintetizados por los numerosos fibroblastos, cuyos núcleos son bastante evidentes (v. fig. 22.8, E, *flechas*, Co, F).

Cuerpo ciliar

A bajo aumento, el cuerpo ciliar muestra su prominente músculo liso, así como los procesos ciliares. En la proximidad de la unión esclerocorneal se aprecia el canal de Schlemm, al igual que la raíz del iris, que separa la cámara anterior de la posterior. Estas dos cámaras se comunican entre sí en la pupila. El cristalino está sujetado por las fibras de la zónula (ligamentos suspensorios), representados en esta micrografía por dos líneas negras dibujadas desde los procesos ciliares hasta el cristalino (v. fig. 22.9, ML, PC, EC, *flechas*, iris, CA, CP, C, FZ).

Cristalino

El cristalino, visto incluso a bajo aumento, muestra la cápsula, que es sencillamente una lámina basal muy gruesa. Por debajo de la cápsula hay un epitelio subcapsular cúbico simple, presente solo en las superficies anterior y lateral del cristalino. El cristalino está compuesto por aproximadamente 2.000 células elongadas con forma hexahonal, conocidas como fibras del cristalino, que proceden del epitelio subcapsular (v. fig. 22.10, *flecha*, Ca). A aumento medio se aprecian la cápsula del cristalino, el epitelio subcapsular y los ligamentos suspensorios del cristalino. También se observan las células elongadas, conocidas como fibras del cristalino (v. fig. 22.11, Ca, E, LS, FC).

Retina

La retina es la túnica más interna del ojo y contiene las células fotorreceptoras que transmiten su información a las neuronas de la retina, las cuales recopilan después y construyen la información visual para transmitirla al cerebro a través del nervio óptico. El lugar de salida del nervio óptico se conoce como disco óptico y se localiza en la pared posterior de la retina. Obsérvese que todas las capas de la retina terminan en el disco óptico, el punto o mancha ciegos de la retina (v. fig. 22.14, retina, nervio óptico, disco óptico). La retina consta de 10 capas, empezando desde la coroides y finalizando en el humor vítreo. Cada una está representada por un número del 1 al 10; estas capas se muestran en esta micrografía de aumento medio. La coroides no forma parte de la retina, pero la cara más interna de la coroides está enriquecida de melanocitos, lo que le da un aspecto negruzco. La capa 1 de la retina, el epitelio pigmentario, está en contacto directo con la coroides; 2 = capa de bastones y conos; 3 = membrana limitante externa; 4 = capa nuclear externa; 5 = capa plexiforme externa; 6 = capa nuclear interna; 7 = capa plexiforme interna; 8 = capa de células ganglionares; 9 = capa de la fibra nerviosa óptica, y 10 = membrana limitante interna. La membrana limitante interna está compuesta de la lámina basal de células de Müller; está en contacto directo con el cuerpo vítreo (v. fig. 22.15, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). La región de la retina que proporciona la visión más aguda es la foveola, localizada en el centro de la fóvea central. En el borde de la fóvea central, las capas de la retina empiezan a adelgazarse; en la foveola, la retina es muy delgada. Obsérvese que en la foveola se encuentran la membrana limitante interna y la capa de células ganglionares, pero no la capa de fibras nerviosas ópticas y la capa nuclear interna. La capa plexiforme externa, la capa nuclear externa, la membrana limitante externa y la capa de los conos están presentes; sin embargo, los bastones están ausentes. El epitelio pigmentario se adhiere con fuerza a la coroides (v. fig. 22.21, MLI, CCG, CNI, CNE, C, EP, Cor).

Glándula lagrimal

La glándula lagrimal es una glándula tubuloacinar serosa compuesta cuyos conductos se abren al saco conjuntival. Se divide en una serie de lobulillos mediante tabiques de tejido conjuntivo a los que acompañan elementos vasculares que van y vienen de la glándula. Los acinos de la glándula muestran los núcleos redondos de sus células acinares (v. fig. 22.23, C, Se, VS, Ac). A aumento medio se muestran perfectamente la luz y los núcleos redondos de las células acinares que componen los acinos. Obsérvese que los conductos y los vasos sanguíneos están localizados en los tabiques de tejido conjuntivo (v. fig. 22.24, *flechas*, N, Ac, C, VS, Se).

Oído

Oído interno: cóclea y cresta ampollar

En esta micrografía a muy bajo aumento se aprecia que la cóclea es una espiral ósea poco profunda que gira sobre sí misma, como la concha de un caracol, dos veces y media alrededor de una columna ósea central, el modiolo. El modiolo se proyecta hacia la cóclea en espiral sobre una plataforma de hueso llamada lámina espiral ósea, a través de la cual transcurren vasos sanguíneos, el ganglio espiral y el nervio coclear, una división del nervio vestibulococlear. Obsérvese que la espiral coclear sostiene el órgano de Corti, por debajo del cual está el tímpano. El espacio situado por encima del órgano de Corti se divide en dos compartimentos por la membrana vestibular: el conducto coclear (escala media) y el vestíbulo de la escala. La escala y el vestíbulo del tímpano contienen la perilinfa extracelular y las dos escalas se comunican entre sí en el helicotrema; el conducto coclear contiene la endolinfa intracelular. Obsérvese la cresta ampollar del canal semicircular, reconocible por la cúpula con forma de cono que la recubre. También es evidente el corte transversal del músculo estapedio (v. fig. 22.31, Mo, OC, ET, EV, CA, ME).

Oído interno: órgano de Corti

El órgano de Corti se asienta sobre la membrana basilar, la cual separa la escala timpánica que contiene la perilinfa del conducto coclear (escala media), que contiene la endolinfa. La membrana vestibular separa el conducto coclear de la escala vestibular que contiene perilinfa (v. fig. 22.32, MB, ET, CC, MV, EV). A aumento medio, el órgano de Corti, sobre la membrana basilar, se extiende desde las células del borde hasta las células de Hensen. Por debajo de la membrana basilar está la escala timpánica. La membrana vestibular separa el conducto coclear (escala media) de la escala vestibular. Obsérvese que la membrana tectorial recubre el órgano de Corti y el surco espiral interno. Obsérvese que la membrana reticular aísla las células ciliadas externas de las internas y el espacio de Nuel de la endolinfa presente en el conducto coclear (v. fig. 22.33, OC, MB, CB, CH, ET, MV, CC, EV, MT, SEI, MR, EN).

Preguntas de revisión

1. ¿Cuál de las siguientes sensaciones se asocia a los canales iónicos conocidos como canales transitorios del receptor V_1?

   a. presión
   b. estiramiento
   c. frío
   d. calor
   e. prurito

2. ¿A cuál de las siguientes sensaciones responden las terminaciones de Ruffini?

   a. dolor
   b. estiramiento
   c. frío
   d. vibración
   e. tacto delicado

3. Una paciente acude a su oftalmólogo, que le diagnostica glaucoma. Este cuadro se debe a:

   a. aumento de la presión en la cámara posterior del ojo
   b. aumento del volumen del humor vítreo
   c. disminución de la presión en la cámara posterior del ojo
   d. aumento de la presión en la cámara anterior del ojo
   e. disminución de la presión en la cámara anterior del ojo

4. Un paciente con la enfermedad de Ménière tiene:

   a. pérdida del campo visual central
   b. pérdida del campo de visión periférico
   c. incapacidad para enfocar objetos cercanos
   d. incapacidad para enfocar objetos a distancia
   e. vértigo

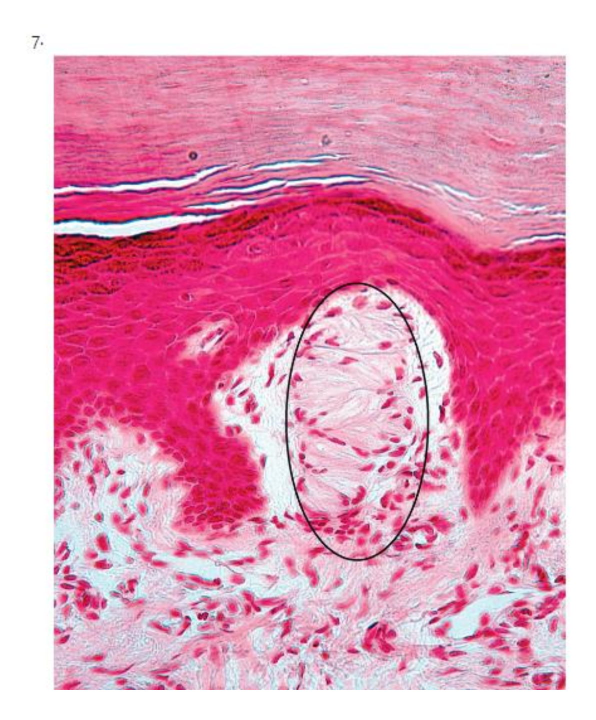
5. ¿A través de cuál de las siguientes aberturas pasa la perilinfa desde la escala vestibular a la del tímpano?

   a. ventana redonda
   b. ventana oval
   c. helicotrema
   d. túnel interno
   e. túnel externo

6. Una paciente se queja a su oftalmólogo de que no es capaz de ver las estrellas en una noche clara y que necesita ayuda para caminar en la oscuridad. El oftalmólogo le indica que sufre ceguera nocturna y le sugiere a la paciente una inyección de:

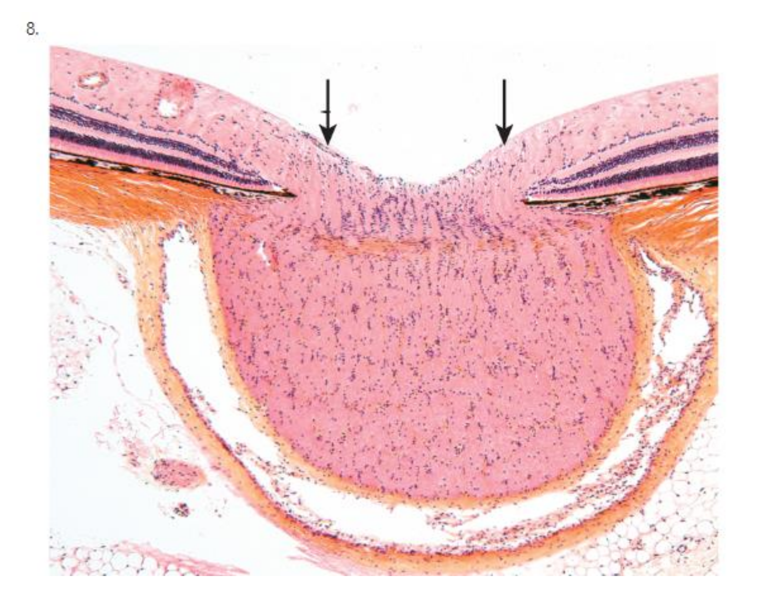
a. vitamina A
b. vitamina B_{12}
c. vitamina C
d. vitamina D_3
e. vitamina E

7.



La estructura de una zona oval conocida como __________ y responde a ____________
a. corpúsculo de Meissner; tacto delicado
b. corpúsculo de Meissner; vibración
c. corpúsculo de Pacini; presión
d. corpúsculo de Pacini; tacto
e. disco de Merkel; dolor

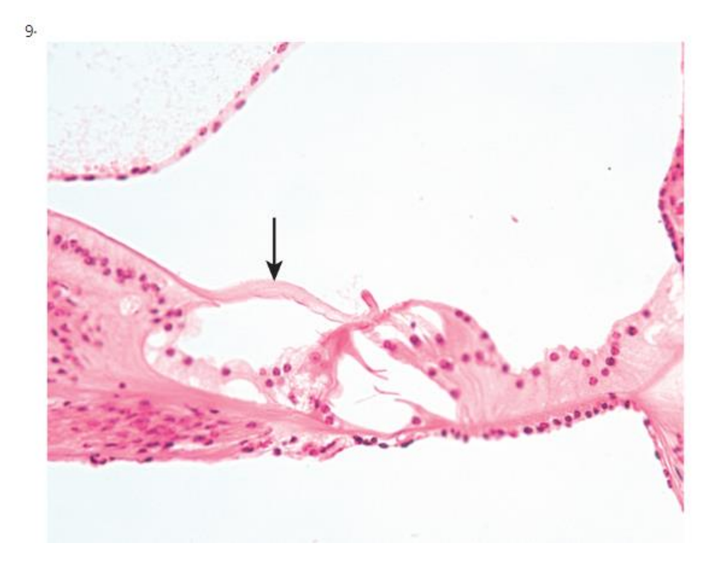
8.



La región entre las dos flechas es:

a. la mácula lútea
b. la fóvea central
c. el disco óptico
d. la *ora serrata*
e. aloja solamente los conos

9.



La estructura señalada por la flecha:

a. es la membrana vestibular
b. es la membrana tectorial
c. está secretada por las células interdentales
d. está unida a las células de Claudius
e. está unida a las células de Hensen
f. tiene microvellosidades

10. Una paciente se queja de pérdida de audición. Su otorrinolaringólogo determina que padece sordera y la atribuye a:

a. otitis media
b. otoesclerosis
c. tapón de cerumen en el conducto auditivo
d. constricción del conducto auditivo
e. rubéola

Respuestas

1. D. Los canales transitorios del receptor VI, conocidos también como receptores de capsaicina, se activan si la temperatura en su proximidad supera los 43 °C. Los receptores que poseen estos canales no responden a ningún otro estímulo.
2. B. Las terminaciones de Ruffini responden a los estímulos de presión y estiramiento. Los estímulos dolorosos son captados por los nociceptores; el frío es percibido por los termorreceptores; los corpúsculos de Pacini responden a la vibración, y el tacto delicado es percibido por los corpúsculos de Meissner.
3. D. El glaucoma es un cuadro causado por el aumento de presión en la cámara anterior del ojo por una disminución del drenaje a través del canal de Schlemm. Es una de las causas principales de ceguera en todo el mundo. El glaucoma no está causado por cambios de la presión o el volumen en la cámara posterior del ojo o en su contenido, el humor vítreo.

4. E. Un paciente con enfermedad de Ménière padece vértigo, pérdida auditiva, náuseas y vómitos. El trastorno se debe a la acumulación de un exceso de líquido en el conducto endolinfático. Los campos visuales central y periférico del paciente pueden enfocar los objetos cercanos y los situados a distancia.
5. C. El helicotrema es una abertura cerca del vértice de la cóclea que conecta la escala vestibular con la escala timpánica, permitiendo que la perilinfa pase entre los dos compartimentos. La ventana redonda y la ventana oval conectan la cavidad del oído medio con el oído interno, pero cada una posee una membrana que la recubre. Los túneles interno y externo están en el órgano de Corti y no conectan con la escala vestibular ni con la escala timpánica.
6. A. Un déficit intenso de vitamina A provoca ceguera nocturna porque disminuye de forma notable la cantidad de rodopsina disponible. Puesto que la vitamina A se almacena en grandes cantidades en el hígado, el déficit de vitamina A en la dieta del individuo tarda aproximadamente 1 año antes de que se manifieste la ceguera nocturna. Afortunadamente, la ceguera nocturna causada por el déficit de vitamina A puede revertirse con rapidez inyectando vitamina A. La ausencia de vitamina B_{12} es responsable de la aparición de anemia perniciosa. La vitamina C es necesaria para la salud del tejido conjuntivo; la vitamina D facilita la absorción intestinal de varios elementos, como calcio, zinc y fósforo, y la vitamina E desempeña funciones importantes en la señalización de la célula y actúa como antioxidante.
7. A. La estructura de la región oval es un corpúsculo de Meissner, el cual responde al tacto delicado y es sensible a filos y elementos puntiformes. Los corpúsculos de Pacini se localizan por debajo de la dermis y en la hipodermis, y son sensibles a la presión, el tacto y la vibración. Los discos o corpúsculos de Merkel se localizan en el estrato basal de la epidermis y son sensibles al tacto, no al dolor.
8. C. La región entre las dos flechas se conoce como disco óptico, la mancha o punto ciego de la retina, donde los axones se reúnen y abandonan el globo ocular para formar el nervio óptico. La mácula lútea es una mancha amarilla en la parte posterior del ojo y la región central de la mácula lútea se conoce como fóvea central, la región de la máxima agudeza visual, donde los bastones son sustituidos por conos especializados. La *ora serrata* es el borde de la retina, donde confluye con el cuerpo ciliar. La fóvea central es la única región de la retina que alberga solamente conos.
9. B. La flecha señala la membrana tectorial, la cual es secretada por las células interdentales del órgano de Corti. La membrana vestibular es el techo de la escala media. La membrana tectorial no está unida a las células de Claudius ni a las células de Hensen. Como la membrana tectorial es una masa gelatinosa rica en proteoglicanos que contiene filamentos de queratina, no posee elementos celulares y no puede tener microvellosidades.
10. E. La rubéola es una de las causas de la sordera nerviosa, un cuadro que se debe a la interrupción de la transmisión nerviosa. La otitis media es una inflamación del oído medio que pueda causar sordera de conducción. La otoesclerosis (en la cual, la plataforma del estribo está unida a la ventana oval) y el tapón de cerumen en el conducto auditivo son peculiaridades de la sordera de conducción. La constricción del conducto auditivo, a menos que esté obstruido por completo, no causa deterioro auditivo.